

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1959

N°

THESE

843

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Université)

P A R

M^{ME} BOUSKELA-SWERLING PHYLLIS

Née le 18 Septembre 1928 à MELBOURNE (Australie)

Présentée et soutenue publiquement le

LES CYTOSTEATONECROSES SOUS-CUTANÉES

et

LES MODIFICATIONS VASCULO-SANGUINES

au

COURS DES AFFECTIONS PANCREATIQUES

PRESIDENT : Monsieur le Professeur C. DEBRAY

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1959

N°

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Université)

P A R

M^{ME} BOUSKELA-SWERLING PHYLLIS

Née le 18 Septembre 1928 à MELBOURNE (Australie)

Présentée et soutenue publiquement le

LES CYTOSTEATONECROSES SOUS-CUTANÉES

et

LES MODIFICATIONS VASCULO-SANGUINES

au

COURS DES AFFECTIONS PANCRÉATIQUES

PRESIDENT : Monsieur le Professeur C. DEBRAY



R. VEZIN - 48, rue de la Santé - PARIS

MM. AUBIN (A.), BENARD (H.), BROcq (P.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.),
 CHABROL (E.), CHAMPY (C.), CHEVALLIER (P.), DEBRE (E.), DONZELOT (E.),
 GASTINEL (P.), GUILLAIN (G.), HALPHEN (E.), HARVIER (P.), HAZARD (R.),
 HEUYER (G.), LANTUEJOL (P.), LAROCHE (G.), LAUBRY (G.), LEVY-SOLAL (E.),
 LHERMITTE (J.), LIAN (C.), LOEPER (M.), MARION (G.), MATHIEU (P.),
 MOCQUOT (P.), MONDOR (H.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MULON (P.), OLIVIER (E.),
 RICHEL (C.), STROHL (A.), TANON (L.), VELTER (E.).

DOYEN

Léon BINET

Membre de l'Institut

ASSESEUR

Jean VERNE

I. - PROFESSEURS

Anatomie

Anatomie (Chaire à titre personnel)

Anatomie pathologique

Anesthésiologie

Bactériologie

Biochimie médicale

Biologie appliquée à l'Education Physique et aux

Sports

Biologie Médicale

Cancérologie médicale et sociale

Clinique Carcinologique (Inst. G. ROUSSY)

Clinique Cardiologique (BROUSSAIS)

BEAUJON

COCHIN

Cliniques Chirurgicales

Saint-Antoine

Hôtel-Dieu

SALPETRIERE

Clinique de Chirurgie infantile et orthopédique

(Enfants Malades)

Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice

(COCHIN)

Clinique de Chirurgie cardio-vasculaire (BROUSSAIS)

Clinique de Chirurgie pleuro-pulmonaire (LAENNEC)

Clinique Endocrinologique (PITIE)

Clinique génétique médicale (Enfants Malades)

MM. CORDIER (G.)

DELMAS (A.)

DELARUE (J.)

BAUMANN (J.)

FASQUELLE (R.)

JAYLE (M.F.)

CHAILLEY-BERT (P.)

FAUVERT (R.)

BERNARD (J.)

REDON (H.)

MOUQUIN (M.)

SIGARD (A.)

QUENU (J.)

GOSSET (J.)

MENEGAUX (G.)

MOULONGUET (P.)

FEVRE (M.)

MERLE d'AUBIGNE (R.)

GAUDART d'ALLAINES (P.)

MATHEY (J.)

DECOURT (J.)

LAMY (M.)

Clinique gynécologique (BROCA)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-LOUIS)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude BERNARD)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-ANNE)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (NECKER)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (BROUSSAIS)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (SALPETRIERE)	ALAJOUANINE (T.)
BROUSSAIS	GENNES (L.de)
COCHIN	JUSTIN-BESANCON (L.)
Cliniques médicales HOTEL-DIEU	BARIETY (M.)
LARIBOISIERE	SOULIE (P.)
PITIE	DREYFUS (G.)
SAINT-ANTOINE	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologique (BICHAT)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale prophylactique	PASTEUR VALLERY RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (HOTEL DIEU)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (PITIE)	PETIT-DUTAILLIS (D.)
BAUDELLOCQUE	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales PORT ROYAL	N ...
TARNIER	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (HOTEL DIEU)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (LARIBOISIERE)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (LAENNEC)	BERNARD (E.)
Clinique de psychiatrie infantile (SALPETRIERE)	MICHAUX (L.)
Clinique de puériculture (St-VINCENT-de-PAUL)	LELONG (M.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (COCHIN)	COSTE (P.)
Clinique stomatologique (PITIE)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (VAUGIRARD)	SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale (St-ANTOINE)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (COCHIN)	FEY (B.)
Electrophysiologie médicale (Chaire à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	N ...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène des collectivités (chaire à titre personnel)	DEPARIS (M.)

Carcinologie

Dermato-Syphiligraphie

Electro-Radiologie

Embryologie

Hématologie

Histologie

Hydrologie

Hystère

Maladies infectieuses

Médecine légale

Médecine du travail

Neuro-Chirurgie

Neurologie

Obstétrique

Ophtalmologie

Orthopédie

Oto-rhino-laryngologie

Parasitologie

Pathologie chirurgicale

DENOIX (P.)

MATHE (G.)

DUPERRAT (B.)

LEDOUX-LEBARD (G.)

TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)

BILSKI-PASQUIER (G.)

DAUSSET (J.)

COUJARD (R.) Pr. s. ch.

MAROIS (M.)

RACADOT (J.)

CORNET (A.)

BOYER (J.) Pr. s. ch.

CORRE-HURST (Mme L.)

BASTIN (R.)

DUPONT (V.)

DEROBERT (L.) Pr. s. ch.

HADENGUE (A.)

FOURNIER (E.)

GUENIOT (M.)

ALBAHARY (C.)

DAVID (M.)

LHERMITTE (F.)

GRANJON (A.)

HERVET (E.)

LE LORIER (G.)

MORIN (P.)

MUSSET (R.)

ROBEY (M.)

THOYER-ROZAT (J.)

BREGEAT (P.)

SARAUX (H.)

JUDET (R.)

RAMADIER (J.)

DEBAIN (J.)

BRUMPT (L.C.)

Pr. s. ch.

CHABAUD (A.)

BARCAT (J.)

BINET (J.P.)

CAUCHOIX (J.)

CHATELIN (C.L.)

DUBOST (Ch.)

DUBOST (Cl.)

FAUREL (J.)

FLABEAU (F.)

GERMAIN (A.)

LAURENCE (G.)

Agr. per.

Pathologie chirurgicale

LORTAT-JACOB

LOYGUE

MERCADIER

PERROTIN

ROBERT (H.)

THOMERET

SCHNEIDER (J.)

Pathologie exotique

Pathologie expérimentale

CROSNIER (J.)

HARTMANN (L.)

LOEPER (J.)

MAURICE (J.)

PLAS (F.)

RICHEL (G.)

Pathologie médicale

AUSSANNAIRE (M.)

BOUR (H.)

BOUVIER (J.)

BOUVRAIN (Y.)

BRICAIRE (H.)

BRISAUD (H.)

BROCARD (H.)

BUGE (A.)

CASTAIGNE (P.) M. conf.

CATINAT (J.)

CONTAMIN (F.)

COURY (C.)

FREZAL (J.)

HOUSSET (E.)

LAROCHE (Cl.)

MACREZ (C.)

NICK (J.)

PEQUIGNOT (H.) M. conf.

ROYER (P.)

WOLFROMM (R.)

Pédiatrie-Puériculture

JOSEPH (R.)

MANDE (R.)

MUZZICONACCI (P.)

PLONOVSKI (C.)

ROSSIER (A.)

Pharmacologie

LEVY (Melle J.)

Pr. s. ch.

BOISSIER (J.)

LECHAT (P.)

PARROT (J.)

Pr. s. ch.

DEJOURS (P.)

Physiologie

Physique médicale

Pneumo phthisiologie

Psychiatrie

Psychiatrie infantile

Rhumatologie

Stomatologie

Thérapeutique

Urologie

GOUGEROT (L.)

M. Conf.

KREIS (B.)

PICHOT (P.)

DUCHE (D.)

DELBARRE (F.)

CERNEA (P.)

CHAPUT (Mme)m.o.agr.

GRELLET (M.)

CHASSAGNE (P.)

LAMOTTE (M.)

QUENU (L.)

III. PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

Clinique Chirurgicale

ABOULKER (P.) Clinique neuro-

AMELINE (A.) rhumatologique

HUGUIER (J.)

LEGER (L.) Clinique obstétr.

OLIVIER (C.)

PADOVANI (P.)

POILLEUX (F.)

ROUX (M.) Clinique ophtalm.

VERNE (J.M.)

HAGUENEAU (J.) Clinique O.R.L.

Pr. s. ch. Clinique pédiatrie

BOUDIN (G.) et puériculture

CONTE (M.)

DOMART (A.) Clinique psychiat.

MILLIEZ (P.) Clinique urologique

PERRAULT (M.)

RAMBERT (P.)

THIEFFRY (S.)

TURIAP (J.)

SEZE (S.de)

GRASSET (J.)

LEPAGE (F.)

MAYER (M.)

MERGER (R.)

RAVINA (J.)

DESVIGNES (P.)

OFFRET (G.)

MADURO (R.)

LAPLANE (R.)

BARUK (H.)

KUSS (R.)

Clinique médicale

IV. PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie

HAUDUROY (P.) Pr.s.ch. Path. Chir. RUDLER (J.)

Biochimie médicale

ETTORI (J.) Pr.à t.pers.

Pr.s.ch.

Secrétaire Général de la Faculté : M.LENA (J.)

Secrétaires : Mme BEURLAND (H.), Melle CHAINTREUIL (G.) Melle HURE (A.)

Conservateur chargé de la direction de la Bibliothèque : M. le Docteur HAHN(A)

Conservateurs : Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.M.)

Bibliothécaires : Mme CONTET (J.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune probation ni improbation.

A la mémoire de ma Mère.

A mon Père, avec mon affection et mon admiration.

A HILDA.

A ma Tante CRISSIE, que je remercie pour tout ce qu'elle a fait
pour moi et les miens.

A mon Epoux, qui m'a tant aidée et encouragée.

A mes chers enfants, DANIEL et MIREILLE.

A mon Frère et à sa Femme, bien affectueusement.

A mes Amis.

A Monsieur Charles D E B R A Y,

Professeur d'Hydro-Climetologie à la Faculté de Médecine de PARIS,
Médecin de l'Hôpital BICHAT,

Qui a eu l'extrême amabilité de nous confier
son observation personnelle et qui
nous a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse,

,
Avec notre respectueuse gratitude.

A Monsieur J.P. H A R D O U I N

Médecin-Assistant de l'Hôpital BICHAT,

Auquel nous sommes redevables du plan de ce travail,
de la rédaction de l'observation inédite, et
de certaines références bibliographiques.

Nous sommes particulièrement reconnaissant
pour l'intérêt qu'il a porté à ce
travail, pour ses conseils, et pour
la correction des épreuves.

A nos Maîtres de la Faculté de Médecine de PARIS,

Avec nos remerciements pour leur précieux enseignement.

INTRODUCTION

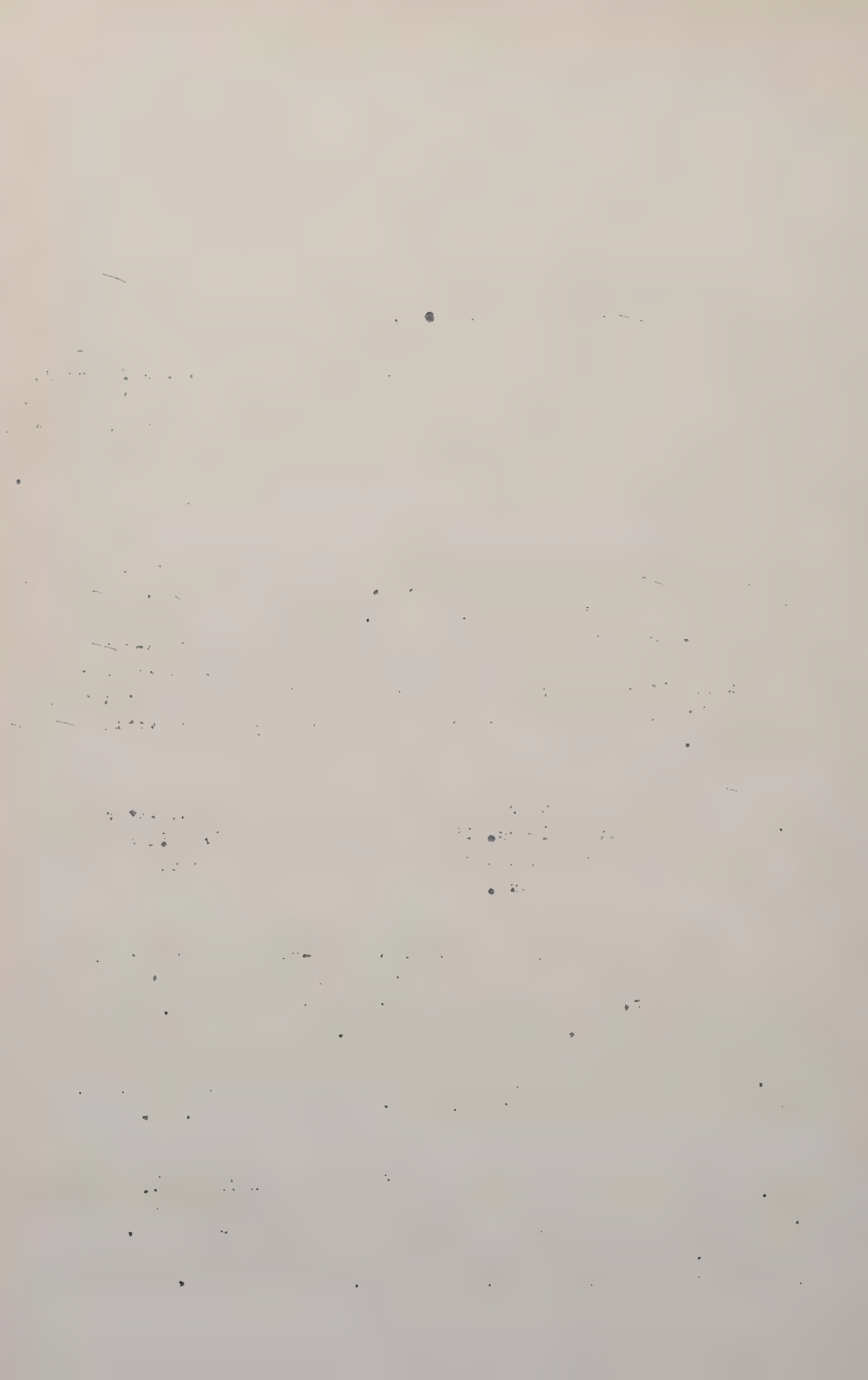
Les cytotéatónécroses sous-cutanées au cours des affections pancréatiques sont extrêmement rares, puisque 9 cas seulement ont été rapportés dans la littérature; nous y ajouterons une observation inédite du Professeur Ch. Debray qui fait l'objet de ce travail. Les foyers de nécrose graisseuse sous-cutanée sont produits sous l'action d'une lipase qui scinde la graisse neutre intracellulaire en glycérine et acides gras; dans un deuxième temps, une partie de ces acides gras se combine avec du calcium pour former un savon insoluble qui caractérise la plaque opaque, crayeuse, de cytotéatónécrose.

Les cytotéatónécroses sous-cutanées sont plus fréquentes en dehors des affections pancréatiques. Elles ont été observées à la suite d'un traumatisme, d'une ischémie locale, ou d'une injection médicamenteuse (26). Une forme particulière de cytotéatónécrose sous-cutanée traumatique est celle observée chez le nouveau-né; Bernheim-Karrer (6) en a établi l'origine traumatique par compression prolongée et intense de l'enfant au moment de l'accouchement et les manœuvres destinées à le ranimer.

La cytotéatónécrose du pancréas et du péritoine est constante dans les pancréatites aiguës. Si le chirurgien intervient il ne manquera pas d'observer les classiques "taches de bougie" que constituent les foyers de nécrose graisseuse.

Des 9 cas de cytotéatónécrose sous-cutanée survenus au cours d'une affection pancréatique, 7 ont été observés au cours d'un adénocarcinome, à savoir, les cas rapportés par Berner (5) en 1908, Hegler et Wohlwill (19) en 1930, Titone (41) en 1936, Auger (1) en 1947, Osborne (33) en 1950, Jackson et Coll. (21) en 1952, et Belsky et Cornell (3) en 1955. Dans 2 cas seulement, deux rapportés par Blauvelt (8) en 1946, et Scorselli (37) en 1954, il s'agissait d'une pancréatite aiguë.

Dans notre cas le malade a présenté une pancréatite subaiguë compliquée d'un faux kyste nécrotique du corps et de la queue du pancréas, d'une péritonite aseptique, de cytotéatónécroses sous-cutanées au niveau des jambes, et d'une thrombose artérielle récidivante au niveau d'une artère distale du membre inférieur gauche. Les examens paracliniques



ont montré l'existence d'une éosinophilie sanguine, de troubles de la coagulation, et de lésions artério-veineuses microscopiques au niveau des foyers de cytotéatonecrose sous-cutanée.

Nous nous proposons, après avoir rapporté notre observation personnelle, d'étudier les modifications vasculo-sanguines présentées par le malade, (c'est-à-dire, l'éosinophilie sanguine, les lésions artério-veineuses microscopiques, et la survenue d'une thrombose artérielle récidivante apparue malgré une hypoprothrombinémie avec allongement du temps de coagulation); de décrire les aspects cliniques et anatomiques des foyers de nécrose graisseuse sous-cutanée au cours des affections pancréatiques; d'exposer l'étiologie et les diverses théories pathogéniques que l'on peut invoquer à leur origine,



OBSERVATION PERSONELLE

Monsieur P.S. 44 ans; inséminateur, est adressé à l'hôpital BICHAT par le Dr ROSEY et hospitalisé le 10 Janvier 1958.

Il présente une péritonite puriforme, aseptique, complication d'un kyste nécrotique du corps et de la queue du pancréas, des lésions de cytotéatonecrose des deux membres inférieurs, et une thrombose artérielle distale du membre inférieur gauche.

La maladie a débuté en Juillet 1957 par une première crise douloureuse épigastrique, qui a duré trois jours. Les douleurs étaient à type de torsion profonde, sans irradiation, et non influencées par les changements de position. Sur un fond douloureux permanent survenaient des paroxysmes d'environ une demi-heure, qui cédaient progressivement en trois heures. Les paroxysmes survenaient sans horaire précis par rapport aux repas; il n'y avait pas de signe digestif associé, en particulier, ni vomissement, ni trouble du transit. Le malade n'était pas fébrile, mais à ce moment a commencé à maigrir et à être fatigué.

Après un intervalle libre de deux mois, une deuxième crise est survenue en Septembre 1957. Cette deuxième crise va durer une quinzaine de jours. La douleur siègeait plus à droite et l'on pratiqua alors un examen radiologique de la vésicule biliaire qui ne révèle aucune anomalie du cholécyste.

Une troisième crise douloureuse est survenue en Octobre 1957. Cette crise va durer deux à trois jours, comme la première. Il n'y avait toujours ni vomissement, ni trouble du transit intestinal. Il est pratiqué alors des radiographies de l'estomac, de l'intestin grêle, et du colon, qui ne montrent aucune anomalie pariétale.

Un mois plus tard, en Décembre, sont survenus deux faits nouveaux. Le 15 Décembre, on a noté une augmentation de volume de l'abdomen et l'apparition au niveau des deux membres inférieurs d'éléments érythémateux qui ressemblaient à des nouures. Cette poussée d'éléments nouveaux s'est accompagnée d'une poussée thermique à 38°-38°5, qui a persisté pendant plusieurs jours. Les douleurs abdominales étaient à ce moment là diffuses, irrégulières, sans caractère bien défini.

Le 26 Décembre, le malade a été hospitalisé en clinique privée. A cette date, il présentait, d'une part l'éruption des membres inférieurs qui était apparue le 15 Décembre, et, d'autre part, une augmentation de volume de l'abdomen qui était secondaire à une ascite. Une première paracentèse a retiré 4 litres de liquide, dont l'examen a procuré les résultats suivants :

Réaction de RIVALTA : négative

Albumine : 20 g/litre

Recherche de bacilles de Koch : négative

Culture stérile

Présence de cellules endothéliales en placards et isolées, dont aucune n'a de caractère de malignité.

Présence également d'hématies en abondance.

La numération des éléments blancs dans le liquide d'ascite a donné les résultats suivants :

Polynucléaires neutrophiles : 31 %

Polynucléaires éosinophiles : 23 %

Polynucléaires basophiles : 8 %

Lymphocytes : 26 %

Autres mononucléaires : 12 %

Il est fait également une numération globulaire et une formule sanguine, avec les résultats suivants :

Hématies : 3.600.000

Taux d'hémoglobine 75 %, avec une valeur globulaire à 1,04

Globules blancs : 6.300

Polynucléaires neutrophiles 83 %

Eosinophiles 2 %

Lymphocytes 10,5 %

Monocytes 4,5 %

Les tests du fonctionnement hépatique (cholestérol, test de GROS et test de Mac LAGAN) sont normaux. Seule, la galactosurie a montré une prolongation de l'élimination du galactose dans les urines.

Au bout de 48 heures, le malade, qui se sentait mieux, a quitté la clinique.

Il a été réadmis dans la même clinique le 1^{er} Janvier à la suite de la réapparition de l'ascite et des douleurs abdominales. L'ascite a été à nouveau ponctionnée, ce qui a permis de retirer 4,5 litres de liquide. Lors de cette deuxième hospitalisation, il a été pratiqué une biopsie au niveau des éléments nouveaux des membres inférieurs, qui persistaient toujours. C'est au cours de cette deuxième hospitalisation qu'est survenue brutalement une thrombose distale du membre inférieur gauche, avec des phénomènes de gangrène des deux derniers orteils. Il a été alors pratiqué un examen des urines qui révéla une glycosurie à 8 g. par litre. La glycémie, dosée le lendemain, était à 1,23 g. par litre.

Devant l'association de ces manifestations douloureuses abdominales mal caractérisées, d'éléments cutanés et de phénomènes vasculaires à type de thrombose artérielle, le diagnostic de péri-artérite noueuse a été envisagé, et le malade est mis au traitement suivant : 4.000.000 Unités de pénicilline par jour et 50 mg de Cortancyl, en association avec un régime désodé.

Les résultats en ont été médiocres et c'est devant la persistance du tableau clinique que le malade a été alors adressé dans le Service du Pr. DEBRAY, à l'Hôpital BICHAT, où il a été hospitalisé le 10 Janvier 1958.

A cette date, le malade se plaint toujours de douleurs abdominales de saictère imprécis, diffuses, variables, sans horaire fixe, et non influencées par les repas. Il n'y a pas de signe digestif d'accompagnement, en particulier pas de trouble du transit.

A son entrée, le malade présente un état général franchement mauvais, mais depuis le début de sa maladie il a perdu une quinzaine de kilos. Il est extrêmement fatigué, insomniaque, et accuse une dyspnée de decubitus qui semble liée au volume important de l'ascite. Il existe de plus une cyanose diffuse et modérée, mais il faut souligner qu'il n'y a pas de fièvre.

A l'examen, l'abdomen est volumineux, distendu par une ascite abondante. Une circulation collatérale importante remonte très haut sur le thorax. Ni la rate, ni le foie ne sont palpables du fait de la distension abdominale par l'ascite. Il n'y a pas d'œdème des membres inférieurs, pas d'ictère. Au niveau des membres inférieurs persistent d'une part l'éruption noueuse, et, d'autre part, les lésions d'ischémie du pied gauche.

Les éléments cutanés sont au nombre d'une vingtaine et siègent sur les deux membres inférieurs, essentiellement sur les jambes, et prédominent légèrement à gauche. La peau recouvrant les nodules est rose pâle, donnant un aspect d'érythème noueux à la lésion. La taille des nodules varie entre celle d'une lentille et celle d'une pièce de un franc. Les nodules sont légèrement enchassés dans la profondeur et font saillie sur la surface; un certain nombre ont des contours irréguliers, avec des bords un peu déchiquetés. Il faut noter que l'éruption semble moins intense que lorsqu'elle est apparue, peut-être sous l'influence du traitement antibiotique et du Cortancyl.

Le membre inférieur gauche est plus froid que le membre inférieur droit, particulièrement au niveau du pied qui a une teinte légèrement cyanique. Le quatrième et le cinquième orteils gauches sont violacés, sans signes inflammatoires, et présentent des lésions typiques de gangrène sèche. Le pouls fémoral est battant des deux côtés, le pouls poplité et le pouls pédieux ne sont pas retrouvés du côté gauche. Le pouls tibial postérieur est nettement perçu.

Le reste de l'examen somatique ne montre rien. Il n'y a pas de lésion cardiaque, pas d'épanchement pleural, aucun signe neurologique, aucun signe urinaire.

Les antécédents de ce malade sont particulièrement peu chargés puisque, jusqu'à maintenant, il n'a eu aucune maladie digne d'être retenue. Il faut simplement mentionner l'existence d'un éthylysme notable, comportant la prise d'un litre et demi de vin par jour, avec un peu de bière. Par contre, ce malade ne boit pas d'alcool.

Devant la complexité du syndrome clinique présenté par ce patient, un grand nombre d'examen complémentaires sont pratiqués.

La ponction de l'ascite ramène un liquide jaune, trouble, manifestement puriforme, avec une réaction de RIVALTA positive. Le liquide contient 30 g. d'albumine par litre. Le culot de centrifugation est important, contenant de nombreux polynucléaires altérés et des hématies en grand nombre. La numération des éléments figurés donne les résultats suivants :

Polynucléaires neutrophiles 78 %

Lymphocytes 12 %

Cellules endothéliales et histiocytes : 10 %

Le liquide est stérile et ne contient pas de bacille de KOCH sur milieu de LOWENSTEIN.

La numération globulaire donne les résultats suivants :

Globules rouges : 4.870.000, avec un taux d'hémoglobine à 90 % et une valeur globulaire à 0,90

Globules blancs : 18.900

La formule sanguine se décompose ainsi :

Polynucléaires neutrophiles 81 %

Polynucléaires éosinophiles 7 %

Lymphocytes 7 %

Monocytes 5 %

La vitesse de sédimentation est à 21 - 44.

Le fonctionnement hépatique n'est pas perturbé :

Bilirubine : 4 mg/litre

Test de Mac LAGAN : 10 Unités VERNES

Céphaline cholestérol : +

Test de GROS : 1,8

Cholestérol total : 2,4 pour 1.000

Cholestérol estérifié : 1,6 pour 1.000

Rapport Cholestérol estérifié/Cholestérol total : 0,66

Le taux de prothrombine est à 55 % et pendant toute la durée de la maladie, jusqu'à la mise en route d'un traitement anticoagulant le 2 Février, le taux de prothrombine se maintiendra toujours entre 55 % et 65 %. Le test de HOWELL donne les résultats suivants :

	0	3/10	Iu
Témoin	2'15"	4'	12'15"
Malade	3'15"	6'	17'

Le test de HOWELL témoigne donc d'une hypocoagulabilité spontanée en l'absence de tout traitement anticoagulant; cette hypocoagulabilité se retrouvera à des examens successifs jusqu'à ce que soit mis en route le traitement anticoagulant à partir du 2 Février 1958.

On se trouve donc en présence d'un malade dont l'affection évolue depuis six mois. Cette affection a débuté par trois crises douloureuses épigastriques extrêmement violentes, et a été suivie d'une éruption d'allure noueuse des membres inférieurs, d'une thrombose distale du membre inférieur gauche et surtout d'une ascite puriforme. L'intégrité de l'estomac, celle de la vésicule biliaire lors des premiers examens radiologiques, amène donc à envisager, à l'origine des crises douloureuses épigastriques, une étiologie pancréatique, et c'est dans ce sens que sont dirigés les examens ultérieurs.

L'examen radiologique confirme cette étiologie pancréatique. En effet, il existe des déformations importantes de l'estomac. Celui-ci se trouve haut situé, alors que le malade est plutôt longiligne. Le bulbe duodénal est étroit, allongé. Le deuxième duodénum est normal mais le troisième paraît comprimé. L'angle duodéno-jéjunale est bas situé, mais surtout il existe sur la première anse jéjunale une image de compression. La première anse jéjunale a bien l'air de contourner une masse qui serait située au-dessus d'elle. Il faut noter, d'autre part, qu'entre l'estomac et la première anse jéjunale, il existe un espace d'un bon travers de doigt dans lequel il n'y a aucune opacité, ni aucune zone aérique. Cet intervalle paraît donc optiquement vide. Enfin, le grêle adjacent a un aspect un peu particulier, avec des bords irréguliers, dentelés, et des plis épais; images qui seraient en faveur d'une lésion grêle inflammatoire. Il n'y a pas, d'autre part, de varices œsophagiennes, ce qui élimine, dans une certaine mesure, à l'origine de l'ascite et de la circulation collatérale, une hypertension portale.

Ce signe radiologique confirme donc l'impression initiale qu'il s'agit bien d'une lésion pancréatique, dont la nature est d'ailleurs imprécise.

Pour tenter d'obtenir une précision complémentaire, on tente, le 20 Janvier, une laparoscopie. La ponction évacuatrice préliminaire est difficile. On retire 900 ml d'un liquide épais, purulent, qui semble stagner dans des logettes et, de plus, un petit crachat biliaire dont l'apparition est extrêmement surprenante. Du fait des phénomènes adhérentiels et de la douleur ressentie par le malade, l'insufflation gazeuse pour préparer la laparoscopie est impossible et on renonce à cette exploration.

A cette date parvient le résultat histologique de la biopsie cutanée (Dr. HEWITT). Les nouures sont en réalité des nodules de cystostéatonécrose, avec une atteinte veineuse ancienne modérée et une très discrète atteinte artérielle. Ces lésions ne sont pas du type inflammatoire. Au total, ces conclusions sont surtout négatives et permettent d'éliminer formellement les diagnostics de péri-artérite noueuse, d'érythème noueux et de maladie de WEBER-CHRISTIAN. Deux coupes du nodule prélevé ont été examinées et interprétées; en voici les comptes-rendus :

Première coupe

Sur la coupe, on voit de très importantes lésions vasculaires qui intéressent essentiellement les veines de gros et de moyen calibre. La veine est le siège d'une phlébite oblitérante : il existe un bloc fibreux ancien entièrement dépourvu de cellules inflammatoires, tandis que la media est dissociée par une sclérose congestive dont les capillaires sont entourés de rares lymphocytes ou histiocytes. Dans un autre endroit de la coupe, on voit la section d'une veine dont la lumière est étroite mais perméable, l'endothélium turgescent, et la media épaissie par la sclérose interstitielle. Enfin, une section d'une veine plus petite, qui paraît être une branche de la précédente, montre à la fois les mêmes lésions mais aussi la présence d'une dégénérescence fibrinoïde sous-endothéliale segmentaire, n'occupant que la moitié de la circonférence du vaisseau. Il semble que cette lésion siège au niveau d'une bifurcation veineuse.

Il existe également des lésions artérielles sous forme d'une endartérite proliférante mais non oblitérante, touchant certaines artères de moyen calibre. Ces lésions artérielles passent nettement au second plan derrière les lésions veineuses.

Deuxième coupe

A proximité d'un nodule nécrosé, on voit une veine de gros calibre qui est le siège d'une lésion oedémateuse aiguë, oedème qui soulève l'endothélium, dissocie la média et rétrécit la lumière. Il n'y a ni nécrose pariétale, ni réaction inflammatoire cellulaire péri-veineuse. Par contre, de nombreuses veinules autour de cette veine principale sont frappées de la même lésion, et en particulier de l'oedème sous-endothélial.

Il existe également des lésions artérielles, mais plus discrètes, consistant en un oedème intra-cellulaire de la media avec turgescence de l'endothélium.

Malgré la poursuite du traitement antibiotique et l'arrêt du Cortancyl devant le caractère puriforme du liquide, l'état général du malade s'aggrave progressivement. Il ne s'alimente pas, le fièvre persiste, l'asthénie et l'insomnie progressent. Les douleurs sont de plus en plus importantes. Devant l'impossibilité de toute thérapeutique, médicale et l'aggravation de l'état général, on décide de

pratiquer une intervention pour tenter d'évacuer les collections purulentes abdominales.

L'intervention est pratiquée le 23 Janvier 1958 (Dr. MERCADIER). On pratique une longue incision médiane Jus-ombilicale, débordant l'ombilic vers le bas. Il existe une péritonite diffuse de la grande cavité péritonéale, péritonite cloisonnée en deux parties, une partie qui siège au-dessus du colon transverse et une partie en-dessous. Le grand épiploon limite en avant la collection profonde sous-mésocolique. Tous les éléments sont libérés progressivement de la paroi. L'intestin grêle est aggloméré en un magma comme après une opération de NOBLE. Il est libéré dans sa totalité. En séparant la partie haute de cette masse grêle du colon transverse, on accède à la partie supérieure de cette collection sous-mésocolique qui occupe toute la partie haute prévertébrale et juxta-vertébrale de l'abdomen. On se trouve donc en présence d'un pseudokyste nécrotique du corps et de la queue du pancréas qui atteint la taille d'une tête d'enfant. On effondre la coque antérieure, ce qui permet d'évacuer par aspiration du sang, du pus, des débris sphacéliques. Il ne reste plus aucun segment reconnaissable du corps et de la queue du pancréas. En arrière, les vaisseaux spléniques sont mis à nu et on voit très distinctement une veine splénique dilatée, coïncidant avec une splénomégalie.

La foie apparaît presque normal, et d'autre part la vésicule et la voie biliaire principale ne sont pas dilatées. Il n'y a pas de lithiase vésiculaire. On prélève du liquide puriforme péritonéal pour examen chimique et cyto-bactériologique, et un fragment épiploïque qui ne révélera d'ailleurs que des lésions inflammatoires.

Toutes les collections de la cavité péritonéale et de la cavité pelvienne sont évacuées par aspiration. On laisse in situ 10.000.000 Unités de Pénicilline et 2 g de streptomycine.

On place une sonde de PEZZER dans la vésicule pour pratiquer des examens ultérieurs de la voie biliaire accessoire et principale. On met, d'autre part, en place une autre sonde de PEZZER au niveau de la queue du pancréas, et un drain de REDON dans la zone nécrotique évacuée. La paroi est ensuite fermée.

Les suites de l'intervention abdominale sont simples. Les drainages s'effectuent bien et les phénomènes douloureux régressent rapidement. Mais au niveau du membre inférieur gauche, alors que les éléments de cytotéstostéonécrose se sont effacés, surviennent, dans la période post opératoire de nouveaux accidents ischémiques. Dans la nuit du 1^{er} au 2 Février, le malade est réveillé par une douleur vive siégeant dans les deux derniers orteils du membre inférieur gauche, douleur comparable à celle ressentie au début du mois de Janvier. Il reçoit à ce moment là 0,20 g. de papavérine et de la novocaïne par voie intra-fémorale. Il faut souligner que ce nouvel accident ischémique est survenu alors que la veille le taux de prothrombine était à 55 % et le test de HOWELL montrait une légère hypocoagulabilité avec les résultats suivants :

	<u>0</u>	<u>3/10</u>	<u>Iu</u>
Témoin	2'	3'	11'
Malade	2'30"	4'15"	14'

Le 2 Février, devant la persistance des accidents vasculaires, on met en route un traitement anticoagulant par l'héparine intra-veineuse et le Dicoumarol par voie buccale, traitement qui sera poursuivi jusqu'au 12 Mars 1958. Malgré le traitement, le 21 février, le malade ressent à nouveau une brutale douleur au niveau du gros orteil gauche, gros orteil qui devient aussitôt noir. La douleur est immédiatement calmée par une infiltration de novocaïne faite à la racine de l'orteil. Là encore, le malade était en état d'hypocoagulabilité, avec un taux de prothrombine à 25 %, et le test de HOWELL donnant les résultats suivants :

	<u>0</u>	<u>3/10</u>	<u>Iu</u>
Témoin	2'15"	4'	12'15"
Malade	2'45"	5'	16'15"

Ultérieurement, la guérison est extrêmement rapide et le malade quitte le 15 Mars 1958 en excellent état général, commençant à reprendre du poids et ayant un abdomen complètement asséché. On a pratiqué sous anesthésie locale l'ablation des deux derniers ongles du membre inférieur gauche, et le malade n'accuse plus à ce niveau qu'une douleur intermittente et une légère claudication.

Il est revu trois mois après, en Juin 1958, pratiquement guéri, et n'accusant plus qu'une légère claudication intermittente à la marche. Il a repris son activité professionnelle.

En résumé, chez un malade ne présentant aucun antécédent particulier, sinon un éthylisme modéré mais indiscutable, à la suite de trois crises douloureuses épigastriques, s'est installé un gros kyste nécrotique du corps et de la queue du pancréas. Celui-ci s'est compliqué; au décours d'une crise douloureuse épigastrique particulièrement intense est apparue au niveau des deux membres inférieurs, et particulièrement au niveau du membre inférieur gauche, une éruption cutanée qui était due à des lésions de cystostéatonecrose confirmées par une biopsie. D'autre part, le malade a développé une thrombose artérielle distale du membre inférieur gauche, thrombose qui a récidivé à deux reprises malgré une nette hypocoagulibilité sanguine. La guérison a été obtenue par le drainage chirurgical de la péritonite puriforme et du faux kyste du pancréas.



TROUBLES VASCULO-SANGUINS

Notre malade présente une éosinophilie sanguine, une thrombose artérielle récidivante, des lésions artério-veineuses microscopiques au niveau des foyers de cytotéatonecrose sous-cutanée, et une hypoprothrombinémie avec allongement du temps de coagulation. Nous allons considérer ces troubles vasculo-sanguins.

I.- L'EOSINOPHILIE SANGUINE

Il est intéressant de constater que dans les dix observations rapportées ici, on a constamment retrouvé une éosinophilie dans les cas où elle a été recherchée (cf. tableau ci-après)

A U T E U R	AFFECTION PANCREATIQUE	EOSINOPHILIE
BERNER 1908	Adénocarcinome	Non recherchée
HEGLER et WOHLWILL 1930	"	3 à 5 %
TITONE 1936	"	Non recherchée
AUGER 1947	"	8 %
OSBORNE 1950	"	7 à 11 %
JACKSON et coll. 1952	"	17 %
BELSKY et CORNELL 1955	"	5 %
BLAUVELT 1946	Pancréatite aigue	Non recherchée
SCARSELLI 1954	Pancréatite aigue hémorragique	5 %
Ch. DEBRAY 1958	Pancréatite subaigue avec faux kyste du pancréas	3 à 7 %

L'éosinophilie sanguine peut se voir dans les pancréatites sans cytotéatonécrose sous-cutanée, JUNIPER (22) a observé un cas de pancréatite chronique récidivante avec épanchement pleural qui, au moment d'une poussée aigue de la maladie pancréatique, a présenté une éosinophilie extrêmement élevée. L'auteur considère que l'éosinophilie normale ne doit pas dépasser 200 éléments par ml.; or, il a trouvé jusqu'à 15.284 éosinophiles par ml. Ce cas l'a incité à revoir rétrospectivement la formule sanguine chez ses malades atteints de pancréatite; il a constaté une éosinophilie supérieure à 200 éléments par ml dans 16 cas, dont 6 cas avec une éosinophilie entre 500 et 1.000 éléments, et deux cas avec une éosinophilie de plus de 1.000 éléments.

Chez son malade qui présente une éosinophilie de 15.284 éléments par ml., JUNIPER a remarqué que ce chiffre maximum est atteint dix jours après le maximum de l'amylasémie. Il se demande si le sommet de la courbe d'amylasémie ne coïncide pas avec la libération d'allergènes, tels que protéines pancréatiques altérées, au moment de la poussée inflammatoire pancréatique. Cet intervalle de dix jours entre le sommet de la courbe d'amylasémie et le chiffre maximum d'éosinophilie n'a pas été retrouvé dans les 16 autres cas revus.

Dans notre observation, les dosages d'amylasémie n'ont pas été faits avant l'hospitalisation; il est donc impossible de faire une étude valable sur les rapports qui pourraient exister entre les variations de l'amylasémie et de l'éosinophilie. Toutefois, la constatation de cette éosinophilie, (qui a été retrouvée dans d'autres cas de pancréatite, encore inédits, dans le Service du Pr. DEBRAY), peut faire évoquer un élément allergique.

II.- LES LÉSIONS VASCULAIRES

Deux types de lésions vasculaires sont observés : des lésions artério-veineuses microscopiques au niveau des nodules de cytotéatonécrose sous-cutanée, et une thrombose artérielle récidivante au niveau du membre inférieur gauche.

1.- LES LÉSIONS VASCULAIRES MICROSCOPIQUES

Nous rappelons que notre malade présente des lésions vasculaires qui prédominent au niveau des veines et surtout de la médie, avec thrombose veineuse. A ces lésions veineuses s'ajoute une endartérite proliférante, non oblitérante.

Il est intéressant de comparer les lésions vasculaires de notre malade avec celles observées par RICH et DUFF (36) au cours des pancréatites chez l'homme et dans les pancréatites expérimentales. Ces auteurs ont observé des lésions de la média des artères et des veines du pancréas qu'ils attribuent à l'action protéolytique de la trypsine pancréatique; en effet, ils ont obtenu les mêmes lésions vasculaires au niveau du tissu sous-cutané chez le chien après injection sous-cutanée d'une préparation commerciale de trypsine, de papaïne, ou de suc pancréatique obtenu par cathéterisation extra-duodénale du canal pancréatique. La lésion vasculaire est la suivante : gonflement puis nécrose de la média du dehors en dedans, avec souvent perte des ondulations de la membrane limitante interne qui paraît oedémateuse et peut même disparaître (comme si elle était dissoute), et en dernier lieu atteinte de l'intima. La lésion de la média est constante et peut se voir en dehors de toute atteinte de la membrane limitante interne et de l'intima. Tout le pourtour ou seulement une zone limitée de la paroi sont lésés; en un point, le vaisseau peut se trouver complètement nécrosé et rompu, tandis que, partout ailleurs, l'aspect histologique est normal. Dans les grands vaisseaux, la nécrose n'intéresse généralement qu'une zone limitée de la paroi, tandis que dans les petits vaisseaux toute la circonférence est intéressée de telle sorte qu'au niveau des artères, l'aspect ressemble à s'y méprendre à une artériosclérose hypertensive. RICH et DUFF estiment que ces modifications constituent une "lésion vasculaire spécifique" de pancréatite aiguë hémorragique. Les auteurs ont fréquemment retrouvé des thromboses dans la lumière des veines lésées, mais la thrombose intra-artérielle est plus rare.

On constate que les lésions veineuses que présente notre malade rappellent celles observées par RICH et DUFF. Par contre, les lésions artérielles sont bien différentes, car dans notre cas elles sont relativement discrètes, ne touchant pas ou peu la média, et sont à type d'endartérite proliférante, non oblitérante.

Les lésions artérielles décrites par RICH et DUFF sont retrouvées au niveau des foyers de cytotéatonécrose sous-cutanée par JACKSON. AUGER observe ces lésions artérielles au niveau des cytotéatonécroses intra-abdominales, mais non au niveau des nodules sous-cutanés. En outre, JACKSON signale des thromboses multiples des veinules tout à fait analogues à celles que présente notre malade.

L'étude des thrombophlébites au cours des maladies pancréatiques fait ressortir une certaine fréquence des thromboses veineuses au cours des cancers du pancréas, fréquence qui a été signalée pour la première fois par TROUSSEAU (42), SPROUL (39), dans une statistique personnelle remarquable, qui porte sur 4.258 autopsies consécutives, a trouvé que dans 56,2 % des cas de cancer du corps ou de la queue du pancréas il existe une thrombose veineuse, et que dans 31,3 % de ces cas les thromboses sont multiples et disséminées. Seulement 9,7 % des cancers de la tête du pancréas s'accompagnent de thromboses veineuses multiples. Elle n'a observé ni inflammation ni métastases cancéreuses au niveau des vaisseaux thrombosés, sauf dans un seul cas.

Peut-on attribuer la thrombose veineuse à une hypertrypsinémie ? DREILING et coll. (15) pensent que l'hypertrypsinémie n'est pas en cause. A notre connaissance on ne peut actuellement doser la trypsinémie, mais INNERFIELD (20) a mis au point un procédé pour mesurer l'indice anti-thrombique du sang qui, selon lui, est directement lié au pouvoir protéolytique du sang, et reflète indirectement le taux de trypsine circulante. Cet auteur estime, d'après l'indice antithrombique trouvé dans les différentes affections pancréatiques, que les cancers du pancréas et les pancréatites aiguës s'accompagnent d'hypertrypsinémie (qu'il met sur le compte d'une obstruction du canal pancréatique). Il pense inversement que certains cas de pancréatite chronique et de maladie fibrokystique du pancréas s'accompagnent d'hypotrypsinémie.

Les arguments de DREILING et coll. contre une étiologie trypsique de la thrombose veineuse peuvent se résumer ainsi : si l'hypertrypsinémie était la cause de la thrombophlébite, on devrait trouver un pourcentage de thromboses veineuses plus élevé dans les cancers de la tête du pancréas que dans les cancers du corps et de la queue; les faits cliniques sont en contradiction avec cette hypothèse. Par contre, si on veut attribuer la thrombophlébite à une hypotrypsinémie, la thrombose veineuse devrait être plus fréquente dans les pancréatites chroniques et la maladie fibrokystique du pancréas que dans les cancers du pancréas; ici encore, la clinique nous démontre le contraire. DREILING et son équipe ont repris le problème et ont étudié la fréquence des maladies pancréatiques au cours des thrombophlébites. Sur 33 malades atteints de thromboses veineuses, ils ont trouvé 9 cas de maladies pancréatiques, soit 2 cas de cancer et 7 cas de pancréatite. Ces auteurs estiment que la thrombose veineuse dans les maladies pancréatiques est liée à une modification de la coagulabilité sanguine, sans préciser sa nature exacte.

2.- LA THROMBOSE ARTERIELLE - - - - -

On peut expliquer la thrombose artérielle de deux façons :
Première hypothèse : le sujet est atteint d'une maladie vasculaire générale qui provoque, d'une part la pancréatite, et d'autre part, la thrombose artérielle.

2ème hypothèse : la thrombose artérielle est secondaire à la pancréatite.

Première hypothèse

En 1897, BLUME (9) montra qu'une ischémie aiguë, temporaire, peut déclencher une pancréatite aiguë hémorragique. Il pratique chez le chat une compression digitale des vaisseaux pancréatiques pendant dix minutes, et observa l'apparition de petits foyers de nécrose dans la glande.

Dans la même année, MILISCH (28) confirma qu'une ischémie locale du pancréas peut donner un tableau de pancréatite aiguë.

En 1930, MARGUS (27) formula sa théorie neuro-vasculaire. Il pense que les pancréatites aiguës qui débutent après un repas copieux, une intervention chirurgicale, un traumatisme ou un empoisonnement, sont dues à un spasme vasculaire d'origine réflexe si la voie biliaire est normale.

Supposons que notre malade a une maladie vasculaire généralisée, du type artériosclérose; ceci peut amener un arrêt partiel, temporaire, de l'irrigation pancréatique, ce qui donnera peut-être une poussée de pancréatite. L'artériosclérose au niveau d'une artère distale du pied provoquera une thrombose artérielle à ce niveau.

Nous pensons que cette hypothèse est à rejeter dans notre cas, car le malade n'a aucun signe d'artério-sclérose; il n'a jamais eu de troubles vasculaires auparavant; la thrombose artérielle du pied est contemporaine d'une crise douloureuse abdominale et suit de quinze jours l'apparition des cytotéatonécroses sous-cutanées. Il paraît donc probable que la thrombose artérielle est secondaire et directement en liaison avec la maladie pancréatique.

2ème Hypothèse

On peut invoquer différents mécanismes pour expliquer la formation d'une thrombose artérielle récidivante au niveau du membre inférieur gauche :

- a.- Une hypertrypsiniémie d'origine pancréatique peut créer une lésion artérielle du type décrit par RICH et DUFF, avec nécrose de l'endothélium vasculaire, ce qui aura pour conséquence un afflux de plaquettes et la formation d'un caillot.
- b.- BLAUVELT a formulé une théorie pathogénique pour expliquer la formation des nodules de cytotéatonecrose sous-cutanée au cours des pancréatites aiguës. Il pense que les enzymes pancréatiques ne sont pas véhiculés directement dans le sang, mais dans des cellules pancréatiques qui constituent des embolies microscopiques. Supposons qu'un groupe de cellules pancréatiques aient subi une autodigestion au niveau d'une artère distale du pied. La trypsine renfermée par ces cellules sera mise en liberté dans le milieu sanguin, et agira in situ de deux façons : (i) elle va déterminer la formation d'un caillot par son action directe sur le sang (BIGGS (7)); (ii) elle va nécroser l'endothélium vasculaire, d'où formation d'un thrombus par afflux plaquettaire (RICH et DUFF (36)).

L'hypothèse d'une thrombose artérielle d'origine tryptique expliquerait pourquoi le traitement anticoagulant institué n'a pas eu l'effet prophylactique escompté, la troisième thrombose survenant alors que le taux de prothrombine (dosé le lendemain matin) est abaissé à 25 %. D'ailleurs, la deuxième thrombose artérielle s'accompagne d'un taux de prothrombine spontanément abaissé à 55 % et d'un temps de coagulation allongé. (La prothrombinémie n'est pas dosée au moment du premier des trois accidents ischémiques).

Parmi les dix cas rapportés ici, seul notre malade a présenté une thrombose artérielle. Pourtant, SCARSELLI décrit un accident ischémique qui est probablement une thrombose artérielle : au cours de son hospitalisation sa malade fait un épisode brutal, l'extrémité de chaque pied devenant bleu-noirâtre avec une ligne de démarcation bien nette. L'auteur attribue ce phénomène à un collapsus vasculaire, mais nous nous demandons s'il ne s'agit pas, en réalité, d'une thrombose artérielle bilatérale d'une artère distale du pied, comparable à celle qu'a présentée notre malade.

III.- COAGULATION

L'hypoprothrombinémie avec allongement du temps de coagulation, facteurs qu'on retrouve chez notre malade, ont été étudiés sur le plan clinique et expérimental.

BECHGAARD (2), STROMBECK (40) et BORGSTROM (10) ont étudié la prothrombinémie dans les pancréatites aiguës et chroniques chez l'homme. Ils ont constaté d'une part qu'il existe un abaissement du taux de prothrombine qu'ils ont attribué à une hypertrypsiniémie, et d'autre part, que la diminution du taux de prothrombine est inversement proportionnelle au taux d'amylase urinaire.

INNERFIELD (20) a mesuré l'indice antithrombique du sang qui est indirectement lié à la trypsiniémie. Il a trouvé un indice antithrombique augmenté dans les pancréatites aiguës et les cancers du pancréas, et en déduit que ces deux affections s'accompagnent d'hypertrypsiniémie. L'allongement du temps de coagulation constaté au cours de ces deux affections pancréatiques est attribué à l'hypertrypsiniémie, car certains cas de pancréatite chronique et de maladie fibrokystique du pancréas s'accompagnent d'un indice antithrombique abaissé avec raccourcissement du temps de coagulation.

EAGLE et HARRIS (16) ont démontré *in vitro* qu'en présence d'une certaine concentration de trypsine, la prothrombine se transforme en thrombine. Si la concentration de trypsine est suffisante, la thrombine est détruite au fur et à mesure qu'elle se forme.

LASHER et Mc CABE (25) ont créé une pancréatite aiguë expérimentale chez des chiens et étudié les modifications de la coagulabilité sanguine. Ils ont observé un allongement progressif du temps de QUICK (c'est-à-dire un abaissement du taux de prothrombine), associé à une augmentation du temps de coagulation. Ces auteurs ont également signalé cette association : hypoprothrombinémie et augmentation du temps de coagulation, chez des malades atteints de pancréatite aiguë. Ils expliquent ce phénomène par une réaction en chaîne :

- a.- La prothrombine est transformée en thrombine par la trypsine circulante, d'où hypoprothrombinémie car la vitesse de cette transformation est supérieure à la vitesse de fabrication de prothrombine par le foie. (Chez les chiens témoins ayant le canal pancréatique ligaturé on n'observe

pas d'allongement du temps de QUICK; on peut donc conclure que l'hypoprothrombinémie n'est pas due à un simple défaut d'absorption de la Vitamine K, liposoluble, mais bien à la pancréatite expérimentale).

b.- La thrombine est détruite au fur et à mesure qu'elle est formée par la trypsine circulante si la concentration de cette dernière dans le sang est suffisamment élevée. L'augmentation du temps de coagulation serait donc la traduction, soit de l'abaissement du taux de prothrombine, soit de la destruction de la thrombine par la trypsine circulante.

Ainsi peut-on attribuer à la trypsine pancréatique le syndrome apparemment paradoxal que constitue l'hypoprothrombinémie avec allongement du temps de coagulation, associés à une thrombose artérielle récidivante.

LA CYTOSTEATONECROSE

Nous décrivons les foyers de cytostéatonécrose sous cutanée successivement au point de vue clinique et anatomo-pathologique.

I.- ASPECT CLINIQUE

L'aspect clinique est extrêmement variable d'un cas à l'autre, mais rappelle très grossièrement l'érythème noueux. Pour pouvoir mieux comparer la topographie et l'aspect des lésions de cytostéatonécrose, nous avons groupé en un tableau la description des lésions cutanées observées dans les neuf cas publiés, en y ajoutant notre observation personnelle.

Dans le tableau des pages suivantes, figurent d'abord les trois cas de pancréatite dans leur ordre chronologique, puis les sept cas d'adénocarcinome du pancréas.

+

+ +

De ces 10 observations, nous pouvons dégager un certain nombre des caractères morphologiques de la cytostéatonécrose sous-cutanée :

- 1.- Les nodules débutent toujours au niveau d'un membre inférieur (si l'on considère que la fesse fait partie du membre inférieur).
- 2.- Dans tous les cas, sauf ceux de BLAUVELT et DEBRAY, les nodules apparaissent en plusieurs poussées et ont une tendance à se généraliser à tout le corps. Dans le cas

de DEBRAY, il n'y a qu'une seule poussée et les nodules restent localisés aux membres inférieurs; dans le cas de BLAUVELT les quatre membres et les fesses sont atteints simultanément.

3.- L'aspect des nodules est extrêmement variable. Le diamètre varie entre celui d'une tête d'épingle et 10 cm. Le nodule peut être plat ou en relief, ses contours réguliers ou déchiquetés. Parfois, les nodules sont confluent. Le centre peut être ramolli et dans certains cas ce ramollissement va jusqu'à la nécrose avec ulcération de la peau. Quant aux modifications de la peau, elles sont aussi très variables : elle est parfois normale, parfois érythémateuse ou cireuse, parfois adhérente au nodule sous-jacent.

4.- Dans les cas de guérison complète ou dans les cas mortels où quelques nodules ont néanmoins pu se résorber, la peau redevient normale, sauf dans certains endroits où il peut subsister une pigmentation rouge ou brunâtre (exception faite du cas d'OSBORNE où l'auteur observe une seule petite dépression laissée par un nodule).

Il est impossible de dresser un tableau clinique schématique et seule la biopsie et l'étude anatomo-pathologique permettent de reconnaître avec certitude, en présence d'une lésion d'allure noueuse, qu'il s'agit d'un foyer de cytotéatonécrose sous-cutanée.

II.- ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Nous nous cantonnerons à la description anatomo-pathologique du foyer de cytotéatonécrose sous-cutanée proprement dit sans décrire les lésions vasculaires péri-focales associées, ces lésions ayant déjà été étudiées en détail précédemment.

Notre description histologique des nodules sous-cutanés s'inspire de l'article publié par LECENE et MOULONGUET (26) en 1925 sur la cytotéatonécrose sous-cutanée du sein et de l'épaule.

<u>AUTEUR</u>	<u>MALADIE</u>	<u>SEXE</u>	<u>AGE</u>	<u>TOPOGRAPHIE DES LÉSIONS</u>	<u>ASPECT DES LÉSIONS</u>	<u>EVOLUTION</u>
BLAUVELT 1946	Panoréatite aigue	F	41	Les nodules sont épar- sés en une seule poussée au niveau des quatre mem- bres et des fesses. Ils sont surtout nombreux sur les faces antérieu- res et externes des cuisses, autour des ge- noux et immédiatement en dessous. Le membre inférieur droit est plus atteint que le membre inférieur gauche	La peau recouvrant les no- dules est rouge, donnant un aspect d'érythème noueux à la lésion. Le diamètre des nodules est variable, allant de celui d'une tête d'épi- gale à 5 cm et davantage. Le plupart des nodules ont un diamètre de 1,2 cm. Les contours sont toujours ré- guliers, arrondis. Quelques nodules sont surélevés ; ceux-ci ont un centre mou, et ressemblent à de petits abcès, mais n'ont pas sup- puré.	Sept mois plus tard il ne reste que quelques taches rouges sur la peau des cuisses. La ma- lade meurt 10 mois après l'apparition des nodules des sui- tes d'une cholécys- tectomy pratiquée pour lithiase. A l'au- topsie le panoréas est normal. Il n'y a aucun signe de cyto- téatonérose abdomi- nale.

AUTEUR	MAIADIE	SEXE	AGE	TOPOGRAPHIE DES LESIONS	ASPECT DES LESIONS	E V O L U T I O N
SCARSELLI 1954	Pancréa- tite ai- gue hémor- ragique	F	56	Les lésions sous-cutanées sont apparues en plusieurs poussées d'abord au niveau des fesses, ensuite au ni- veau des extrémités des membres inférieurs, sur la paroi abdominale et les membres supérieurs.	La peau recouvrait les lésions sous-cutanées est de couleur vineuse, plus pâle au centre qu'à la périphérie et d'aspect fréquemment cireux; elle est parfois ulcérée. La plupart des taches sont légèrement en relief; mais quelques-uns sont moins surélevés et d'as- pect hémorragique. Les contours sont nets mais irréguliers. Les taches sont confluentes au ni- veau des membres infé- rieurs. Leur taille est variable, d'un diamètre maximum de 10 cm au ni- veau des fesses et du sacrum	Les nodules non ul- cérés au niveau des pieds et des mains disparaissent rapi- dement avec desquama- tion de la peau "en chaussette" et "en gant"; les lésions ulcérées se creusent jusqu'à la couche mus- culaire avant que le processus réparateur ne s'installe; la ci- catriation est com- plète au bout de 40 jours.

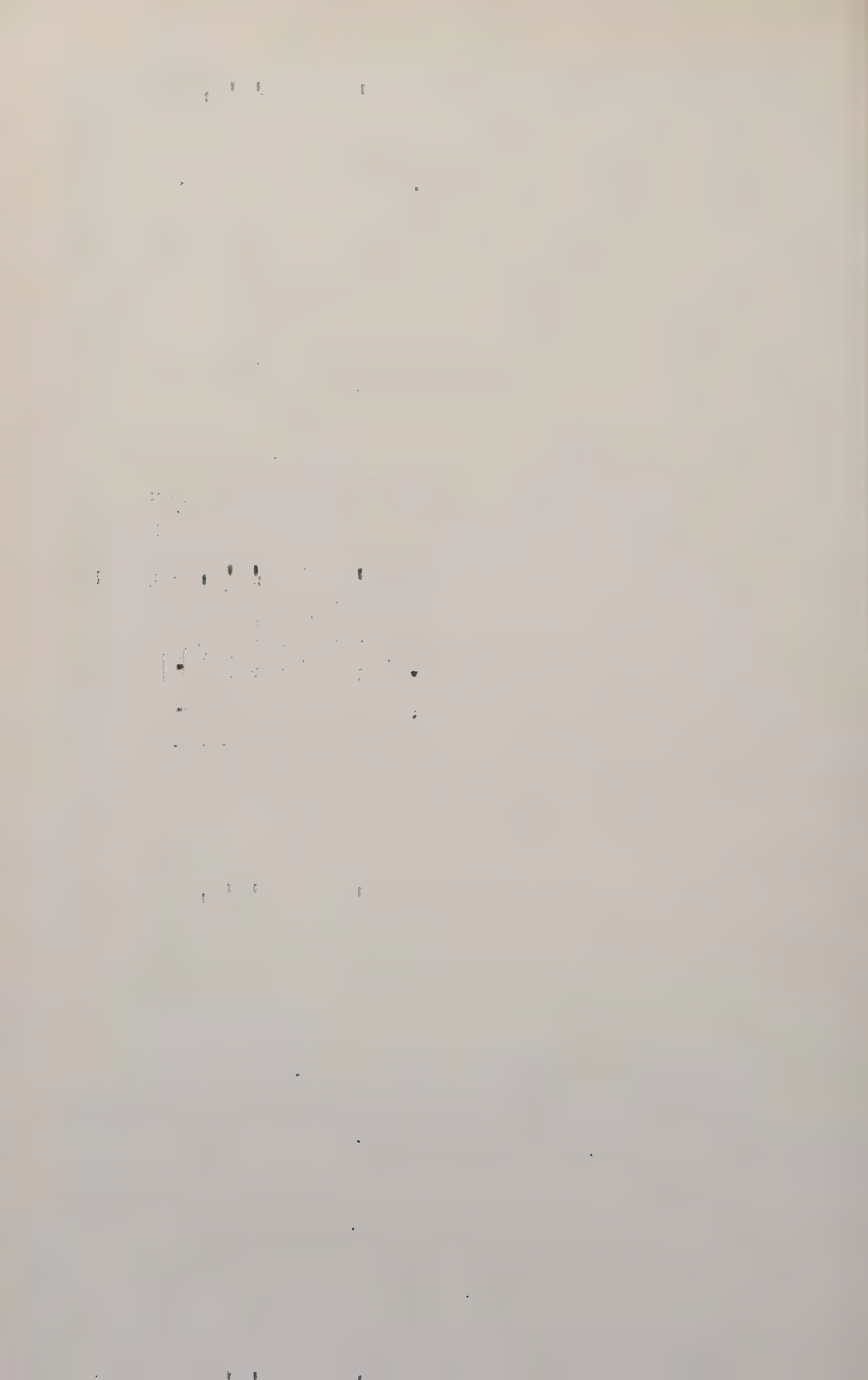
AUTEUR	MALADIE	SEX	AGE	TOPOGRAPHIE DES LESIONS	ASPECT DES LESIONS	EVOLUTION
Ch. DEBRAY 1958	Pancréa- tite sub- aigüe avec faux kyste néoroti- que du corps et de la queue du pancréas	M	44	Toutes les nouures, envi- ron une vingtaine, sont apparues en même temps, au cours d'une poussée de pancréatite. Elles siègent au niveau des membres inférieurs, et surtout sur les jambes, et prédominent légèrement à gauche.	La peau recouvrant les nodules est rose pâle, dor- nant un aspect d'érythème noueux à la lésion. La tail- le des nodules varie entre celle d'une lentille et celle d'une pièce de un fr. Les nodules sont légère- ment enfoncés dans la profondeur et font saillie à la surface; un certain nombre ont des contours irréguliers avec des bords un peu déchiquetés.	Le malade est mis à 4.000.000 Unités de pénicilline par jour, 10 comprimés de Cortancyl et un régime désodé ; disparition rapide des nouures.
BERNER 1908	Adéno- carcino- me de la queue du pancréas	M	vieillard	Les nodules sont appa- rus en plusieurs pous- sées, d'abord au niveau du mollet droit, puis aux quatre membres.	Les nodules sont érythéma- teux, avec une aréole pé- riphérique rouge. Les no- dules ont environ 1 cm de diamètre et plusieurs sont fixés aux tissus sous- jacents	A l'autopsie : pas de métastases; des foyers de cy- tostéatonecrose autour de la tu- meur pancréatique et dans le tissu sous-cutané.

<u>AUTEUR</u>	<u>MALADIE</u>	<u>SEXE</u>	<u>AGE</u>	<u>TOPOGRAPHIE DES LÉSIONS</u>	<u>ASPECT DES LÉSIONS</u>	<u>E V O L U T I O N</u>
HEGLER et WOHL- WILL 1930	Adénocarci- nome de la queue du pancréas	M	68	Les nodules sont apparus en plusieurs poussées, d'abord au niveau des jambes, puis aux quatre membres	Semblable au cas de BERNER	A l'autopsie : une métastase au niveau du fémur droit entourée de cytotéa- tonécrose; des foyers de nécrose graisseuse autour de la tumeur pancréatique, sur la plèvre et le péricarde, dans les poumons, les os, les articulations et le tissu sous-cutané
TITONE 1936	Adénocarci- nome de la tête du pan- créas	M	56	Les nodules sont apparus en plusieurs poussées, d'abord au niveau du ge- nou gauche, puis sur le trono et les quatre mem- bres.	Semblable au cas de BERNER	A l'autopsie : métastases au niveau du foie; le canal de Wirsung est obstrué; on note de nombreux foyers de cytotéato- nécrose dans la cavité abdominale, sur les plèvres et le péricarde dans les os, les arti- culations et le tissu sous-cutané

AUTEUR	MALADIE	SEXE	AGE	TOPOGRAPHIE DES LÉSIONS	ASPECT DES LÉSIONS	ÉVOLUT I O N
WEBER 1947	adénocarcinome de la queue du pancréas	M	56	Les nodules sont apparus en plusieurs poussées, d'abord au niveau des deux talons; puis au niveau de la crête iliaque droite, des éminences hypothénars droite et gauche, de l'éminence thénar droite, du dos de la main gauche et de la face interne des deux coudes	La peau au niveau des lésions des talons est ulcérée; celle qui recouvre les autres nodules est de couleur normale. Les nodules sont de taille variable; le plus grand, au niveau de la crête iliaque droite, est comparable à un oeuf de poule; il est fluctuant et sensible.	A l'autopsie : métastases hépatiques; foyers de cytotéaténocarcinome autour de la tumeur pancréatique, dans le périitone et le tissu sous-cutané.
OSBORNE 1950	adénocarcinome du corps du pancréas	M	59	Les nodules sont apparus en plusieurs poussées, d'abord au niveau du membre inférieur droit, plus près, puis à la face interne de la cuisse et derrière la malléole externe, ensuite sur le tibia et les quatre membres. A la phase d'état, les nodules sont répandus à tout le corps mais respectent le visage, le cuir chevelu et les ongles écartés.	La plupart des nodules ont un diamètre de 1 à 2 cm; la peau recouvrant ces nodules est normale. Quelques nodules ont un diamètre de 5 à 6 cm; ils sont adhérents à la peau sous-jacente qui est érythémateuse. La peau, au niveau des nodules déjà résorbés est pigmentée, brune, mais seul un des nodules laisse une petite dépression.	A l'autopsie : métastases hépatiques; foyers de cytotéaténocarcinome autour de la tumeur pancréatique, dans le périitone et le tissu sous-cutané.

<u>AUTEUR</u>	<u>MALADIE</u>	<u>SEXE</u>	<u>AGE</u>	<u>TOPOGRAPHIE DES LÉSIONS</u>	<u>ASPECT DES LÉSIONS</u>	<u>ÉVOLUT I O N</u>
JACKSON et Collab. 1952	Adéno - carci - nome du corps du pan- créas.	M	59	Les nodules sont apiarus en plusieurs poussées, d'a- bord au niveau des jambes. Ces nodules se résorbent mais bientôt d'autres ap- paraissent, toujours sur les jambes, surtout la face postérieure. Ensuite les nodules gagnent le tronc, les quatre membres et le cuir chevelu.	Au début le diamètre des no- dules varie entre 0,5 et 2,5 cm, mais la taille augmente graduellement. La peau re- couvrant les nodules mobi- les est normale, mais la plupart des nodules devien- nent adhérents à la peau sus-jacente qui est, dans ce cas, érythémateuse. Les nodules sont plats; la plu- part deviennent fluctuants et confluents.	A l'autopsie : métastases hépati- ques, quelques petits foyers de néorose graisseuse dans la queue du panoréas; cytostéatonecrose importante de la moelle et du tissu qui entoure le pé- rioste des os longs; des articulations et du tissu sous- cutané

<u>AUTEUR</u>	<u>MALADIE</u>	<u>SEXE</u>	<u>AGE</u>	<u>TOPOGRAPHIE DES LESIONS</u>	<u>ASPECT DES LESIONS</u>	<u>EVOLUTION</u>
BELSKY et CORNELL 1955	Adéno - carcinome de la tête du pancréas	M	50	Les nodules sont apparus en plusieurs poussées, environ trois mois (près pancréati- co-oduodénectomie pour adéno- carcinome de la tête du pan- créas. Au début les nodules sont localisés aux chevilles et aux genoux, mais ensuite gagnent le tronc et les mem- bres inférieurs, puis les membres supérieurs, le cou et le cuir chevelu	Description identique à celle de BERNER.	Le malade meurt 13 mois après l'intervention. L'autopsie montre des métastases au niveau du foie, mais l'absence de tumeur dans le bout restant du pancréas qui est le siège d'une pancréatite chronique. Le canal de Wirsung est complètement obstrué. On trouve des foyers de cytostéatoneurose sur les plèvres, le péricarde le péritoine et le mé- sentère, dans le pan- créas restant, les sur- rénales, les articula- tions et tout le tissu sous-cutané, sauf au niveau du visage.



ASPECT MACROSCOPIQUE.

A la coupe macroscopique d'un foyer récent de nécrose graisseuse sous-cutanée, on est frappé par la couleur "blanc mat", crayeuse, des parties où la graisse neutre a été transformée en acides gras.

Dans le cas de lésion ancienne la nécrose graisseuse se trouve profondément remaniée par l'inflammation, puis par la sclérose. Ces réactions secondaires modifient un peu l'aspect macroscopique de la lésion initiale: on est en présence d'un tissu graisseux compact de consistance ferme, où la lobulation a disparu et dont la couleur est devenue blanchâtre. Au milieu de cette graisse modifiée sont des points ou des trainées plus fermes, tranchant par leur couleur, soit crayeuse, soit jaune, mais toujours mal limités d'avec le tissu environnant.

Dans certains cas, (et notamment dans l'observation de Searsell), le foyer de nécrose graisseuse est coloré par des dépôts hématiques en jaune brun: c'est qu'alors l'importance de l'hémorragie modifié la couleur propre du foyer de saponification.

ASPECT MICROSCOPIQUE.

Il faut différencier les cytotéatonécroses sous-cutanées récentes de celles qui sont anciennes. La lésion récente montre le processus essentiel de la saponification des graisses. Dans la lésion ancienne le processus est masqué par les réactions secondaires inflammatoires et cicatricielles.

Les lésions récentes.

Elles consistent en saponification in situ des graisses neutres, c'est-à-dire en transformation de ces graisses en acides gras et en savons dans l'intérieur même de la cellule. A cette période, il n'y a aucune réaction inflammatoire, les tissus voisins n'ont pas réagi contre la transformation qui s'est opérée au milieu d'eux.

Sur les coupes à la paraffine le seul phénomène apparent de la saponification est la disparition des cellules adipeuses et leur remplacement par de nouveaux éléments cellulaires. On voit, au début, tout autour de la vésicule de graisse, de petites cellules en lunules dont le protoplasme est finement spongieux et le noyau très coloré. Ces cellules spongieuses se multiplient et phagocytent les débris de la cellule grasse. En certains points se forment des cellules multinucléées, ébauche de cellules géantes.

Les cloisons conjonctives séparant les alvéoles de graisse s'épaississent. Le remplacement de la cellule grasse par de petits macrophages spongieux et la sclérose débutante sont un aspect banal. C'est la transformation que l'on observe dans le tissu graisseux dès qu'y survient n'importe quelle infection ou irritation:

Les lésions anciennes.

Les acides gras formés représentent de véritables corps étrangers pour l'organisme et provoquent une série de réactions au niveau du tissu conjonctif. Les réactions sont du type inflammatoire chronique, et spécialement du type giganto-cellulaire. Par elles les acides gras et savons sont peu à peu résorbés et éliminés du foyer. La sclérose remplace progressivement les réactions inflammatoires: on aboutit enfin à une cicatrice fibreuse. Les acides gras se comportent vis-à-vis des tissus comme des corps très irritants, il se produit assez rapidement un afflux leucocytaire; puis apparaissent des macrophages multinucléés et parfois de véritables cellules géantes se forment. Elles enlèvent du foyer les derniers débris de corps gras liquides.

A la fin, il ne reste plus du foyer de cytotéatonecrose qu'une cicatrice, dont la cause originelle ne pourrait être décelée, puisque rien ne subsiste de la lésion élémentaire qui portait sur la cellule graisseuse.

ETIOLOGIE DES CYTOSTEATONECROSES

La saponification intracellulaire des graisses neutres constitue la lésion fondamentale des foyers de cytotéatonecrose, quel que soit leur siège. Ces foyers étant habituellement rencontrés au sein du pancréas et dans son voisinage, ce sont les nécroses graisseuses intra-, péri-, et para-pancréatiques qui ont été le plus particulièrement étudiées.

Un bref rappel historique nous permettra de montrer comment les auteurs ont été conduit à rattacher la production de foyers de cytotéatonecrose intra-abdominale à l'activité lipolytique du suc pancréatique.

Dans une étude consacrée aux maladies du pancréas, Fitz(17); dès 1889, fut le premier à penser que les lésions de cytotéatonecrose intra-, péri-, et para-pancréatiques découvertes à l'autopsie étaient liées à l'affection pancréatique.

En 1890 Langerhans (24), étudiant les foyers de nécrose du tissu graisseux péritonéal, observa que la graisse intracellulaire était lysée et qu'une partie des acides gras ainsi formés se combinait avec du calcium pour donner des savons insolubles. Cet auteur reproduisit les cytotéatonecroses expérimentalement en injectant un extrait aseptique de pancréas frais de lapin dans le tissu cellulo-adipeux périrénal d'autres lapins. L'hypothèse de Fitz se trouva ainsi confirmée.

En 1895 Dettmer (14) démontra que la trypsine n'était pas le facteur pancréatique responsable de la cytotéatonecrose péritonéale. Il pu, en effet, obtenir la nécrose du tissu graisseux avec du suc pancréatique frais, alors qu'une préparation commerciale de trypsine s'avérait inactive. Il en déduit que la cytotéatonecrose était l'oeuvre de l'enzyme lipolytique du suc pancréatique, la "stéapsine", mise en évidence par Claude Bernard (4) en 1856..

Utilisent la technique mise au point par Claude Bernard, Flexner (18), en 1897, pu démontrer la présence d'une lipase au sein même des foyers de cytotéatonecrose.

Opie confirma la découverte de Flexner (30), et démontra la présence d'une lipase dans les urines d'un malade atteint de pancréatite hémorragique avec cytotéatonecrose péritonéale (31).

Wells (43), en 1903, prouva que le facteur pancréatique responsable des cytotéatonecroses était un enzyme, car l'activité de l'extrait pancréatique était diminuée par chauffage à 60° pendant 5 minutes, et détruite par chauffage à 71°.

Neal et Ellis (29), en 1930, ont étudié l'action de diverses lipases obtenues à partir de pancréas frais de porc, de pancréatine séchée, de grains séchés d'Arachis et d'Helianthus. Les lipases étaient injectées dans le péritoine de rats blancs. Les auteurs constatèrent que ces lipases étaient inactives sur la fibrine, mais scindaient l'éthyle-butyrate en ses parties constituantes. Par ailleurs, on pouvait obtenir des lésions de cytotéatonecrose en l'absence de trypsine. Histologiquement les lésions étaient typiques. Ainsi Neal et Ellis ont expérimentalement démontré que la nécrose du tissu graisseux est la conséquence d'une activité enzymatique, en l'occurrence, la lipase, confirmant les travaux de Flexner et Opie. Neal et Ellis ont également prouvé que des lipases très diverses étaient capables de scinder les graisses neutres intra-cellulaires.

Les foyers de cytotéatonecrose sous-cutanée ne diffèrent en rien histologiquement des foyers péritonéaux. Les auteurs qui les ont observé présument que les foyers sous-cutanés sont produits sous l'action d'une lipase. En ce qui concerne les cytotéatonecroses sous-cutanées au cours des affections pancréatiques, la lipase serait d'origine pancréatique, ce qui nous amène à exposer les différentes théories pathogéniques.

P A T H O G E N I E

Dans ce chapitre nous évoquerons les différentes théories qui ont pour but d'expliquer comment la lipase active arrive à entrer en contact avec les cellules graisseuses de l'hypoderme, condition essentielle à la formation de foyers de cytotéatonecrose sous-cutanée.

Etant donné que la cytotéatonecrose sous-cutanée s'observe au cours des adénocarcinomes et des pancréatites, nous allons exposer les théories pathogéniques invoquées par les auteurs dans ces deux groupes d'affections pancréatiques.

I.- Théories pathogéniques invoquées en présence d'une cytotéatonecrose sous-cutanée au cours des adénocarcinomes du pancréas.

Berner attribue une origine traumatique aux nodules de cytotéatonecrose, mais ne fournit aucune preuve à l'appui de cette hypothèse.

Pour Hegler et Wohlwill les cytotéatonecroses sous-cutanées seraient sous la dépendance d'une activité fonctionnelle de métastases sous-cutanées. Ils raisonnent par analogie avec la constatation faite au niveau du squelette: leur malade présente, en effet, un foyer de cellules cancéreuses dans le fémur droit entouré d'une zone de nécrose graisseuse. Mais dans aucun des sept cas d'adénocarcinome du pancréas on n'a trouvé de cellules cancéreuses au niveau des nodules sous-cutanés. Hegler et Wohlwill expliquent l'absence de métastases sous-cutanées par la théorie suivante: après avoir secrétée une lipase qui provoque la formation de nodules de cytotéatonecrose, les cellules cancéreuses subissent une autodigestion car le stroma devient inapte à les nourrir;

TITONE, tout en acceptant la théorie pathogénique de HEGLER et WOHLWILL, ne trouve pas de métastases sous-cutanées. Il est intéressant de noter que son malade, comme celui de BELSKY et CORNELL, présente des métastases hépatiques et une obstruction complète du canal de WIRSUNG.

AUGER est le premier à penser que les cytotéatonécroses sous-cutanées sont dues à un taux élevé de lipase dans le sang, taux élevé dû lui-même à une activité fonctionnelle de la tumeur et de ses métastases. Il n'étudie pas la lipasémie chez son malade, car l'affection n'est diagnostiquée qu'à l'autopsie. Il remarque que la plupart des zones de nécrose graisseuse, sauf celles qui se trouvent dans le tissu sous-cutané, sont centrées autour d'un petit vaisseau nécrosé. D'après lui, les enzymes sanguins peuvent, dans certaines circonstances, attaquer les parois des capillaires; à la faveur des lésions vasculaires les enzymes passent du système circulatoire dans les tissus environnants et provoquent la formation de foyers de cytotéatonécrose. Nous rappelons que RICH et DUFF ont démontré que les enzymes protéolytiques, et en particulier la trypsine, sont capables de créer des brèches vasculaires. Ces auteurs ont décrit un type de lésion vasculaire qu'ils considèrent comme étant spécifique de la pancréatite aigue; ces lésions vasculaires sont retrouvées par AUGER. On peut penser qu'elles sont dues à une hypertrypanémie, et que le vaisseau lésé laisse passer les enzymes pancréatiques du sérum dans le tissu environnant où la lipase va provoquer la formation de foyers de cytotéatonécrose.

AUGER pense qu'une lipasémie élevée est responsable de la nécrose graisseuse au niveau du tissu sous-cutané, mais une hyperlipasémie ne s'accompagne pas nécessairement de cytotéatonécroses. COMFORT et coll. (13) ont observé un cas d'adénocarcinome du pancréas où les taux d'amylase et de lipase dans le sang étaient extrêmement élevés. Il s'agissait d'un homme âgé de 49 ans, qui présente une amylasémie de 25.000 unités Somogyi, (le taux normal maximum, d'après les auteurs, est de 320 unités) et une lipasémie de 15,8 unités, c'est-à-dire que la quantité de lipase d'un millilitre de sérum produit, après un contact de 24 heures avec de l'huile d'olive, une quantité d'acides gras capable de neutraliser 15,8 ml d'une solution de NaOH titrée à N/20 ; c'est la méthode de dosage décrite par CHERRY et CRANDALL (II); (la lipasémie normale est de 1,5 unités au maximum). A l'autopsie aucun foyer de cytotéatonécrose ne fut retrouvé. COMFORT et coll. pensent qu'il s'agit là d'un exemple d'activité fonctionnelle des métastases, car seule cette hypothèse expliquerait les taux très élevés d'enzymes pancréatiques dans le sang.

Les travaux de Konetmatsu et coll. (23) semblent confirmer cette hypothèse. Ces auteurs ont recherché la quantité d'enzymes pancréatiques présente d'une part dans un adénocarcinome volumineux du pancréas, et d'autre part dans des pancréas apparemment normaux, (la cause du décès étant extrapancréatique). Ils ont trouvé que le tissu tumoral avait une activité amylolytique et protéolytique accrue par rapport au tissu pancréatique normal, mais que l'activité lipolytique était sensiblement normale. Ceci est en faveur de l'hypothèse que la lipasémie très élevée observée par Comfort et son équipe est due en partie à l'activité fonctionnelle des métastases.

Reste à trouver le facteur inconnu qui fait que dans certains cas une lipasémie élevée donne lieu à un processus de cytotéatonecrose sous-cutanée, tandis que dans d'autres cas ce phénomène ne se produit pas. Peut-être est-ce le pouvoir antitryptique du sérum (38), car, dans les cas où ce pouvoir serait élevé les artérioles ne seraient pas lésées, la trypsine circulante étant neutralisée. Les enzymes pancréatiques ne pourraient alors quitter le milieu sanguin pour passer dans les tissus,

Osborne, comme Auger, croit que les nodules de cytotéatonecrose sous-cutanée sont provoqués par une lipasémie élevée. Il estime que la zone de nécrose graisseuse qui entoure la tumeur témoigne de l'activité fonctionnelle des cellules cancéreuses. L'étude histologique de ces cellules montre la présence de granules zymogènes, ce qui est un argument en faveur de leur activité fonctionnelle. (Auger et Comfort ont également observé cet aspect histologique). Malheureusement Osborne, comme Auger, ne reconnaît l'affection pancréatique qu'à l'autopsie, et n'étudie pas la lipasémie chez son malade. Il remarque que les premiers nodules apparaissent généralement au niveau des membres inférieurs ; pour lui ce phénomène serait peut-être dû à la pression hydrostatique, plus élevée ici, qui exerce une sorte d'action traumatique. Il réfute la théorie pathogénique de Hegler et Wohlwill pour les raisons suivantes : (a) on n'a jamais trouvé de métastases pulmonaires, et il est peu probable que des cellules cancéreuses peuvent arriver dans le tissu sous-cutané sans laisser de trace de leur passage à travers le poumon ; (b) de tous les cas examinés, seule une métastase entourée d'une zone de cytotéatonecrose a été observée.

Jackson pense également que les foyers de cytotéatonecrose à distance sont sous la dépendance d'une lipasémie élevée, elle-même due à l'activité fonctionnelle de la tumeur et de ses métastases. Il n'observe pas de granules zymogènes dans les cellules cancéreuses, mais au cours de l'autopsie il dose la quantité de lipase dans la tumeur, les métastases et le sérum. Voici ses résultats qui sont concluants :

11/1/20

11/1/20

11/1/20

11/1/20

11/1/20

11/1/20

11/1/20

11/1/20

11/1/20

11/1/20

11/1/20

11/1/20

11/1/20

11/1/20

11/1/20

11/1/20

11/1/20

11/1/20

11/1/20

11/1/20

11/1/20

11/1/20

11/1/20

11/1/20

11/1/20

11/1/20

Panoréas du malade:

- tissu tumoral contient 1.200 unités de lipase par gramme.
- tissu non-tumoral contient 1.000 unités de lipase par gramme.

Panoréas normaux examinés post-mortem:

contiennent de 1.100 à 9.000 unités de lipase par gramme.

Foie du malade:

- métastases hépatiques contiennent 2.400 unités de lipase par gramme.
- Le reste du tissu hépatique contient 300 unités de lipase par gramme.

Foies normaux examinés post-mortem:

contiennent de 10 à 460 unités de lipase par gramme.

Lipasémie du malade: 32 unités par ml.

Lipasémie des sujets normaux dosée post-mortem: moins de 1,5 unités par ml.

Perry (34) a étudié chez le rat le mode de transmission des substances lipolytiques injectées dans le péritoine; il en conclut qu'elles sont véhiculées par les voies lymphatiques. Comme la lymphe se jette dans la circulation sanguine, les lésions sous-cutanées ne seraient, pour Jackson, que le témoignage de l'étape ultime du drainage de la lymphe. Au niveau du tissu sous-cutané cet auteur observe une nécrose des petites artères et veines; il ne sait pas si ces lésions vasculaires précèdent ou sont contemporaines des cytotéatonecroses. Il observe également des thromboses multiples des veinules auxquelles il attache plus d'importance, car l'anoxie tissulaire qui en résulte est peut-être un des facteurs accessoires qui, en association avec une lipasémie élevée, déclenchent les manifestations cytotéatonecroiques. (Pourtant Sproul (39) a montré que la thrombose des veinules est particulièrement fréquente au cours des carcinomes du pancréas, et Comfort et Osterberg (12) ont montré que près de la moitié des adénocarcinomes du pancréas s'accompagne d'hyperlipasémie, sans pour cela présenter une cytotéatonecrose du tissu sous-cutané; la part de la thrombose veineuse paraît donc, peu importante). La part du trauma est difficile à évaluer. Il ne joue certainement pas de rôle dans la production des foyers de nécrose graisseuse au niveau de la moelle des os longs, où les cellules graisseuses sont particulièrement bien protégées, mais il est possible que ce soit un facteur accessoire dans la détermination des lésions sous-cutanées,

[illegible]

1990

1990

• • • • •

1990

• •

1

• • • • •

100

7

• • • • •

• • • • •

• • • • •

• • • • •

2000

2

72

२५५५

443

100

•

100

En effet, chez son malade Jackson observe que les nodules sont plus grands et plus nombreux au niveau des zones de pression et le dns. Enfin l'auteur pense que l'association d'une métastase avec un foyer de cytotéatonécrose, observé seulement par Hegler et Wohlwill au niveau d'un fémur, est fortuite.

Comme dans le cas de Titone, le malade de Belsky et Cornell présente, outre l'adénocarcinome de la tête du pancréas (pour lequel il a subi une pancréatico-duodénectomie avec succès), une obstruction complète du canal de Wirsung (dans le fragment restant du pancréas). Belsky et Cornell admettent que les cytotéatonécroses sous-cutanées sont provoquées par une lipasémie élevée. Cette lipasémie serait due principalement à l'activité fonctionnelle des cellules cancéreuses, activité qui baisse quand le degré d'anaplasie cellulaire augmente; (nous rappelons que dans les 7 cas rapportés ici, la tumeur est toujours formée de cellules acineuses hautement différenciées). L'obstruction du canal de Wirsung joue également un rôle; ce facteur a été étudié expérimentalement par Opie (32), et par Popper et Necheles (35).

En ligaturant les deux canaux pancréatiques chez le Chat, et en permettant aux animaux de manger, Opie a pu provoquer des cytotéatonécroses sur le péricarde, et dans la graisse sous-pleurale et sous-cutanée. La cytotéatonécrose expérimentale peut donc être obtenue par stimulation du pancréas (stimulation physiologique par des aliments) **sans** obstruction des canaux pancréatiques.

Popper et Necheles ont étudié la lipasémie et l'amylasémie chez l'animal. Après avoir posé des ligatures sur la veine porte et le canal thoracique, ils ont lié le canal pancréatique et injecté de la bile dans ce canal en amont de la ligature. Ils ont alors observé une brusque élévation du taux des enzymes dans la veine porte et, à un degré moindre, dans le canal thoracique. Après ablation de la ligature posée sur la veine porte, ils ont noté une brusque élévation du taux de la lipasémie et de l'amylasémie dans le sang périphérique.

Dans le cas de BELSKY et CORNELL, les auteurs tiennent pour probable que la lipasémie élevée (si vraiment il y a eu lipasémie élevée, aucun dosage n'ayant été fait) provient principalement de l'activité fonctionnelle des cellules cancéreuses, mais également de l'obstruction du canal de Wirsung.

Nous avons rapporté l'essentiel des diverses théories pathogéniques proposées par les auteurs, à savoir la théorie traumatique, la théorie des métastases sous-cutanées, la théorie de l'hyperlipasémie ; et la notion d'un facteur vasculaire accessoire.

- 1.- La théorie traumatique est invoquée par BERNER. Parmi les auteurs récents (AUGER, OSBORNE, JACKSON et BELSKY et CORNELL), seul AUGER pense que le facteur traumatique joue peut-être un rôle accessoire.
- 2.- La théorie des métastases sous-cutanées est soutenue par HEGLER et WOHLWILL et par TITONE. HEGLER et WOHLWILL ont trouvé une métastase entourée d'une zone de cytotéatonecrose au niveau du fémur droit, mais dans aucun des sept cas, on n'a trouvé des cellules cancéreuses dans le tissu sous-cutané. Les auteurs récents nient la théorie des métastases sous-cutanées, et AUGER pense que l'association de cellules cancéreuses avec un foyer de nécrose graisseuse est fortuite.
- 3.- La théorie de l'hyperlipasémie, due à l'activité fonctionnelle de la tumeur et de ses métastases est soutenue par les auteurs récents. Pourtant, une hyperlipasémie ne s'accompagne qu'exceptionnellement de cytotéatonecrose sous-cutanée. En effet, COMFORT et OSTERBERG (12), dans une statistique personnelle, ont montré que 40,5 % des carcinomes du pancréas s'accompagnent d'hyperlipasémie, et dans aucun de leurs cas ils n'ont observé des foyers de nécrose graisseuse sous-cutanée. Il faudrait expliquer pourquoi dans certains cas une hyperlipasémie s'accompagne de cytotéatonecrose sous-cutanée et dans d'autres cas ce phénomène ne se produit pas.
- 4.- Un facteur vasculaire accessoire est invoqué par AUGER et JACKSON. D'après AUGER, la nécrose artériolaire serait une condition nécessaire pour que la lipase sanguine puisse accéder aux tissus environnants. Pour JACKSON, la thrombose des veinules, du fait de l'anoxie tissulaire qu'elle détermine, serait un facteur accessoire important.

II.- Théories pathogéniques invoquées en présence d'une cytotéatonecrose sous-cutanée au cours des pancréatites.

Pour BLAUVELT, les cytotéatonecroses sous-cutanées observées au cours des pancréatites seraient dues à des embolies pancréatiques microscopiques. Une étude approfondie des vaisseaux qui drainent le pancréas lui suggère l'hypothèse qu'une inflammation aigue de la glande prédispose au passage de fragments microscopiques de tissu pancréatique dans le système porte. En effet, la veine porte naît à proximité de la tête du pancréas; elle est formée par l'union de la veine splénique et des veines mésentériques. Le pancréas est drainé par de nombreux petits vaisseaux qui s'ouvrent directement dans la veine splénique, les veines mésentériques supérieure et inférieure et les veines qui longent la grande courbure de l'estomac. Quand la tête du pancréas est inflammée et tuméfiée (au cours d'une pancréatite aigue) la veine porte risque d'être comprimée près de son origine et l'obstruction veineuse entraînera une congestion passive du pancréas en amont. Ceci réalise une circonstance favorable au passage de fragments microscopiques de tissu pancréatique dans le sang. Ces fragments peuvent éventuellement passer dans la circulation systématique et arriver au niveau du tissu sous-cutané où ils libéreront la lipase qu'ils renferment.

SCARSELLI pense que les lésions cutanées sont dues à l'action combinée de la lipase et la trypsine. Ces ferments, d'origine pancréatique, sont transportés au niveau du tissu sous-cutané par le sang. Les lésions vasculaires du pancréas observées dans les pancréatites aiguës constituent la porte d'entrée de ces ferments dans le système circulatoire.

Le cas que nous rapportons est intéressant du point de vue clinique et histologique. Cliniquement les nodules sous-cutanés sont relativement peu disséminés : on ne les trouve qu'au niveau des jambes, avec une légère prédominance à gauche. Ils apparaissent tous en même temps au cours d'une poussée de pancréatite. Histologiquement les lésions sont très spéciales car elles ne frappent pas les veines et les artères de la même manière. RICH et DUFF ont décrit une lésion vasculaire, d'origine tryptique, qui porte

THE

THE

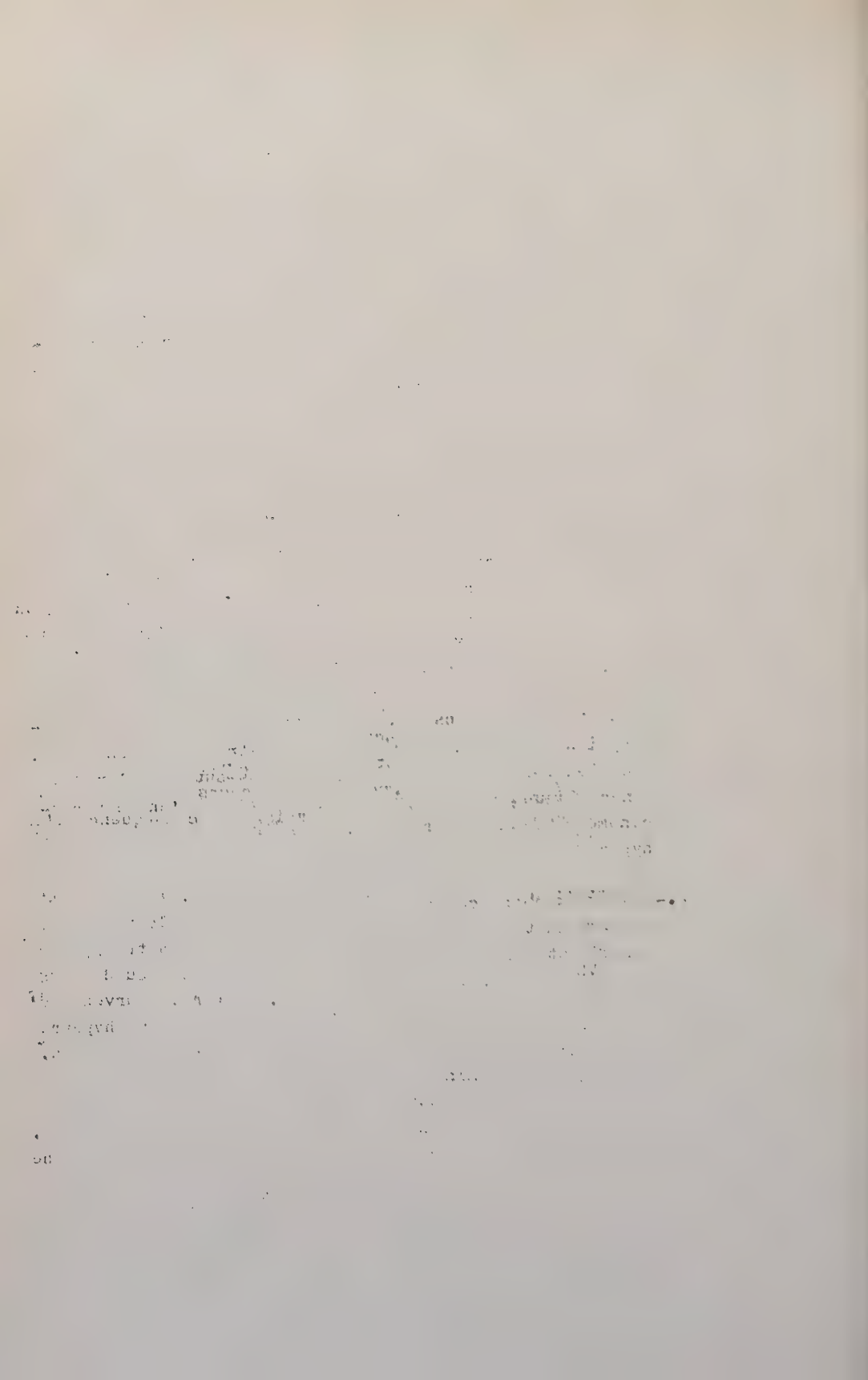
THE

THE

essentiellement sur la média des artères et des veines. Cette lésion, considérée par RICH et DUFF comme étant spécifique de pancréatite aigue, est retrouvée par JACKSON au niveau des artères et des veines dans les coupes histologiques des nodules sous-cutanés. On la retrouve également chez notre malade, mais uniquement au niveau des veines, les artères étant le siège d'une endartérite proliférante, non oblitérante. Nous constatons, ainsi que JACKSON et RICH et DUFF, des thromboses veineuses multiples au niveau des vaisseaux lésés.

En ce qui concerne la cytotéatonecrose sous-cutanée au cours des pancréatites nous sommes en face de deux théories contradictoires : la théorie d'embolies pancréatiques microscopiques soutenue par BLAUVELT, et la théorie d'une hyperlipasémie associée à une hypotrypsinémie invoquée par SCARSELLI. Il y a des arguments pour et contre chacune de ces hypothèses :

- 1.- Notre malade présente une hypoprothrombinémie avec allongement du temps de coagulation, qui est certainement due à une hypertrypsinémie d'origine pancréatique. Il présente également une hyperamylasémie. On est donc en droit de supposer qu'il existe une hyperlipasémie que nous regrettons de n'avoir pas recherché systématiquement. Cette hyperlipasémie serait le facteur déterminant de la cytotéatonecrose sous-cutanée. (Le péritoine enflammé de notre malade constitue peut-être une vaste zone de résorption des enzymes pancréatiques extravasés). En somme, tous les cas de cytotéatonecrose sous-cutanée d'origine pancréatique, qu'ils surviennent au cours d'un adénocarcinome ou d'une pancréatite, seraient la conséquence d'une hyperlipasémie.
- 2.- Pourtant notre cas présente des particularités au point de vue anatomique et clinique. Anatomique, la veine splénique est dilatée, ce qui cadre bien avec la théorie de BLAUVELT. Cliniquement on est frappé par le peu de dissémination des nodules sous-cutanés, et par la survenue d'une thrombose artérielle récidivante malgré une hypoprothrombinémie avec allongement du temps de coagulation. Le peu de dissémination des nodules n'est pas en faveur de la théorie de SCARSELLI, mais plutôt en faveur d'une dissémination par embolies pancréatiques microscopiques. En effet, on comprend mal pourquoi une hyperlipasémie ne provoque des cytotéatonecroses qu'au niveau des jambes



et non pas dans le reste du tissu sous-cutané. Cette localisation bien particulière peut évidemment être due à un facteur accessoire associé à l'hyperlipasémie, à un traumatisme par exemple, mais nous n'en avons pas trouvé dans l'interrogatoire du malade. La thrombose artérielle est aussi un argument en faveur de la théorie de BLAUVELT, car la libération de trypsine en quantité suffisante dans la lumière artérielle, (au moment de l'autodigestion des cellules pancréatiques), suffirait à provoquer la formation d'un caillot. Dans aucun des sept cas d'adénocarcinome du pancréas rapportés ici on ne signale une thrombose artérielle, mais SCARSELLI observe une gangrène des orteils chez sa malade atteinte de pancréatite, qu'il attribue à un collapsus vasculaire, mais qui pourrait être due à une thrombose artérielle.

Si on admet la théorie de BLAUVELT, on comprend pourquoi la cytotéatonécrose sous-cutanée est si rare au cours des pancréatites. En effet, il faudrait que les cellules pancréatiques, pour parvenir au tissu sous-cutané, ne soient arrêtées ni par le foie, ni par le poumon.

Si on accepte la théorie de SCARSELLI, il faudrait expliquer pourquoi l'hyperlipasémie, si fréquente au cours des adénocarcinomes du pancréas (12), ne s'accompagne qu'exceptionnellement de cytotéatonécrose sous-cutanée. Nous pensons, avec AUGER, que les lésions artériolaires doivent constituer le facteur accessoire indispensable qui permet à la lipase sanguine de gagner les tissus sous-cutanés. D'après RICH et DUFF ces lésions artériolaires seraient la conséquence d'une hypertrypsinémie et nous pensons que la présence de substances antitrypsiques en quantité suffisante dans le sang empêche les lésions vasculaires de se constituer. Dans les dix cas que nous rapportons, le pouvoir anti-trypsique du sérum serait insuffisant et la trypsine circulante ne serait pas entièrement neutralisée, d'où lésions artériolaires et passage de lipase du milieu sanguin dans les tissus sous-cutanés, avec formation de foyers de cytotéatonécrose.

CONCLUSIONS

- 1.- Le cas clinique que nous rapportons, et qui a été observé dans le Service du Professeur Ch. DEBRAY, associe une pancréatite subaigue avec faux kyste pancréatique compliquée de péritonite aseptique, à une thrombose artérielle récidivante d'un membre inférieur, et à de curieux nodules de cytotéstéonécrose. C'est sur cette cytotéstéonécrose qu'est centré ce travail.
- 2.- Les cytotéstéonécroses sous-cutanées, au cours des affections pancréatiques sont très rares. Nous n'en avons trouvé que neuf cas dans la littérature : sept adénocarcinomes du pancréas et deux pancréatites aiguës.
- 3.- L'aspect clinique des nodules de cytotéstéonécrose est variable d'un cas à l'autre, mais les nodules débutent toujours au niveau d'un membre inférieur, et en général rappellent très grossièrement l'érythème noueux.
- 4.- Dans tous les cas où elle a été recherchée, la cytotéstéonécrose sous-cutanée s'est accompagnée d'éosinophilie sanguine.
- 5.- Saule l'étude anatomo-pathologique après biopsie permet de reconnaître avec certitude un foyer de cytotéstéonécrose sous-cutanée. La lésion fondamentale est la saponification intracellulaire des graisses neutres par la lipase.

Dans notre cas les nodules de cytotéstéonécrose sous-cutanée s'accompagnent de lésions vasculaires des artérioles et surtout des veinules périnodulaires : lésions importantes de la média des veinules avec thrombose veineuse; endartérite proliférante, non oblitérante.

Faith intéressant, les lésions veineuses sont comparables à celles décrites par RICH et DUFF dans le pancréas au cours de la pancréatite aigue.

6.- La pathogénie de ces cytotéatónécroses sous-cutanées n'est pas totalement élucidée. L'hyperlipasémie paraît être la condition nécessaire. Elle existe dans nombre d'adénocarcinomes du pancréas dont la tumeur et les métastases sont fonctionnelles. Dans les pancréatites, la lipase pourrait être véhiculée directement par le sang jusqu'au tissu sous-cutané (théorie de SCARSELLI) ou par des embolies nécrobiotiques pancréatiques passées du pancréas dans la veine splénique (théorie de E'AUVELT). Mais pour qu'une concentration locale de lipase puisse dédoubler les graisses et déterminer ainsi la cytotéatónécrose il est probable que des conditions locales vasculaires soient nécessaires.

7.- A ce point de vue notre observation est intéressante. Aux lésions de cytotéatónécrose sous-cutanée s'associait en effet une thrombose artérielle récidivante d'un membre inférieur. La cause de cette thrombose (et probablement des petites lésions vasculaires favorisant la cytotéatónécrose sous-cutanée) paraît être une hypertrypsinémie, également d'origine pancréatique; (présence dans notre observation d'une hypoprothrombinémie et d'un allongement du temps de coagulation secondaires à l'hypertrypsinémie).

8.- Au cours de toutes les affections pancréatiques, il conviendrait de rechercher systématiquement ces lésions sous-cutanées et vasculaires qui sont encore mal connues, et qui, faute d'une recherche systématique, sont peut-être bien plus fréquentes qu'on ne le croit.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le RECTEUR de l'ACADEMIE de PARIS :

J. SARRAILH

Le DOYEN de la FACULTE de MEDECINE
de PARIS :
L. BINET

Le PRESIDENT de la THESE :

Ch. DEBRAY

BIBLIOGRAPHIE

- 1.- AUGER C. Acinous Cell Carcinoma of the Pancreas with
 Extensive Fat Necrosis

 Arch. Path. Vol.43, N°4, pp.400-405, Avril 1947

- 2.- BECHGAARD P. Acute Pancreatitis

 Ugesk f. læger Vol.103, pp.1523-1530, 27 Nov.1941

- 3.- BELSKY H. et CORNELL N.W.

 Disseminated Focal Fat Necrosis Following Radical
 Pancreatico-Duodenectomy for Acinous Carcinoma of
 Head of Pancreas

 Ann. of Surg. Vol.141, N°4, pp.556-562, Avril 1955

- 4.- BERNARD Cl. Mémoire sur le pancréas et sur le rôle du suc pan-
 créatique dans les phénomènes digestifs, particu -
 lièrement dans la digestion des matières grasses
 neutres

 190 pp. 9 pl. 4° PARIS, J.B. BAILLIERE, 1856

- 5.- BERNER O. Cité par BELSKY et CORNELL

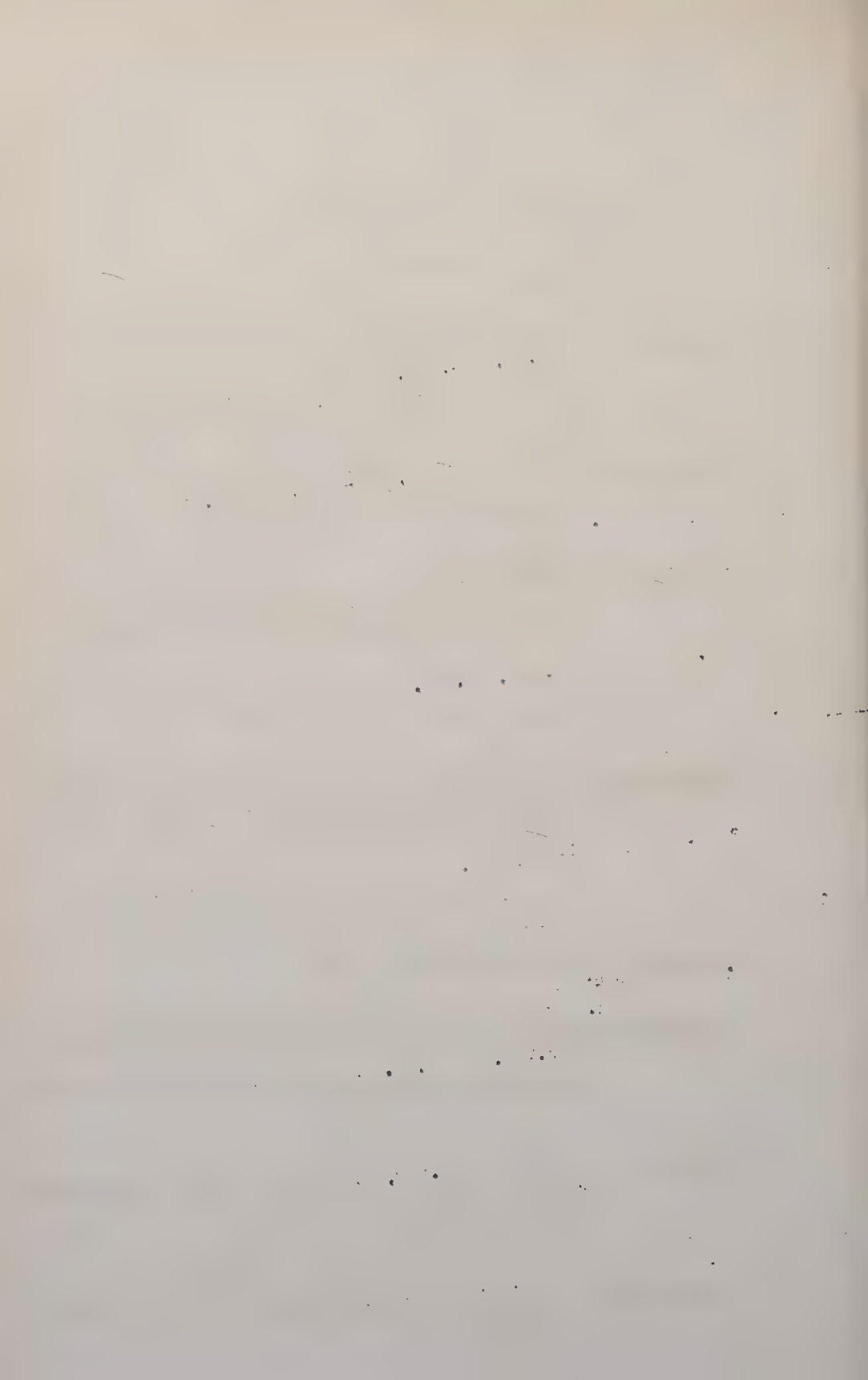
- 6.- BERNHEIM-KARRER J. Ueber Subkutane Fettgewebsnekrosen beim
 Neugeborenen (sog. Sklerodermie der Neugeborenen)

 Schweiz. med. Wchnschr. Vol.52, N°1, pp.12-15 Jan.1922

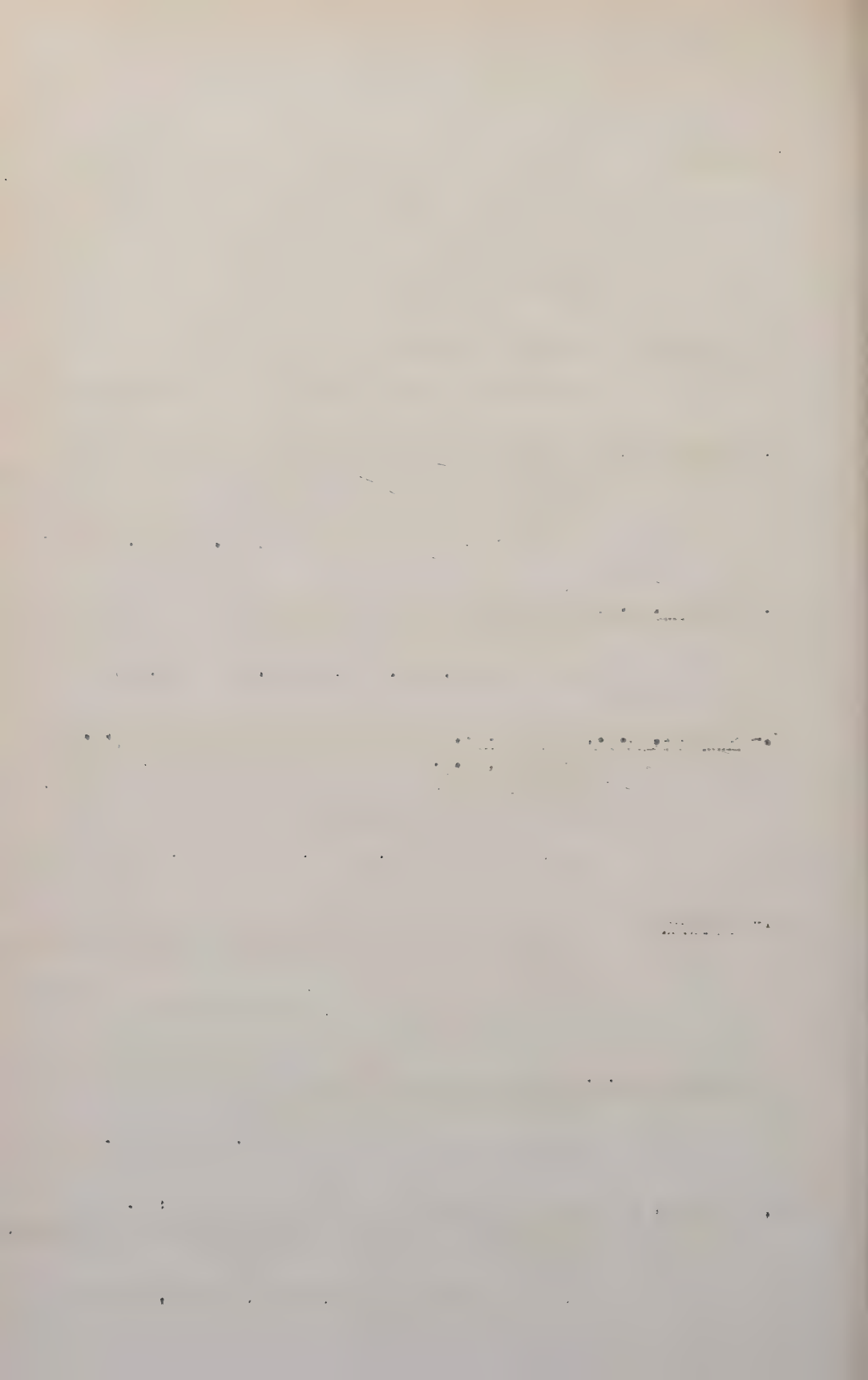
- 7.- BIGGS R. Coagulation of Blood

 Fulton's Textbook of Physiology p.562, W.B.SAUNDERS
 and C°, PHILADELPHIA, 1956

- 8.- BLAUVELT H. A Case of Acute Pancreatitis with Subcutaneous Fat
 Necrosis. B.J. Surgery Vol.34, n°134, pp.207-208,
 Oct.1946

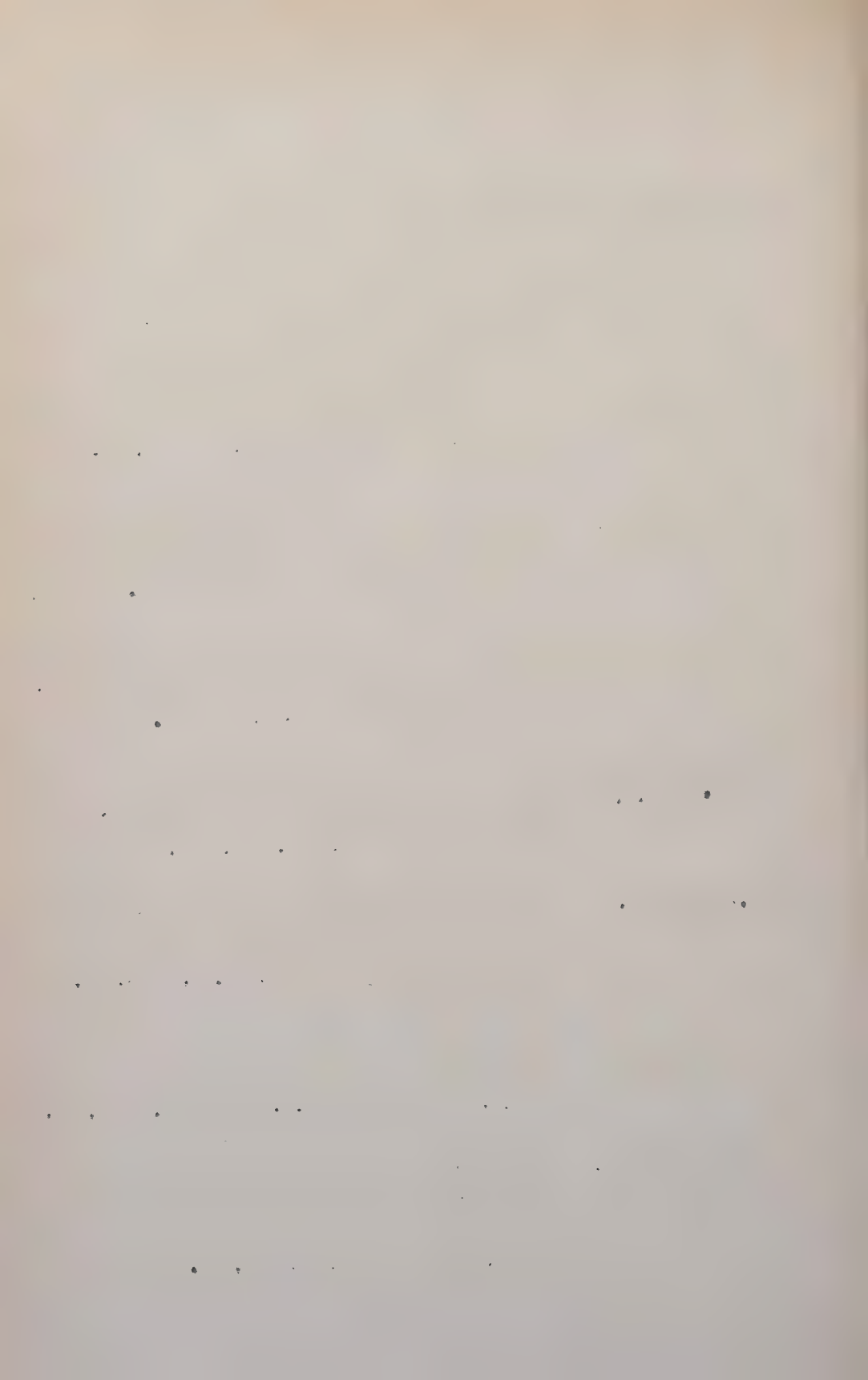


- 9.- BLUME F. Zur Frage der intravitalen Selbstverdauung des Pankreas, in Beitrage zur wissenschaftlichen Medicin. Festschrift dargeboten den medicinischen Theilnehmern an der LXIX. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte vom herzoglich braunschweigischen Staatsministerium, BRUNSWICK, 1897, p.132
- 10.- BORGSTROM S. Chronic Pancreatitis
Acta Chir. Scandinav. Vol.90, n°5, pp.419-430, 1944
11. CHERRY, I.S. et CRANDALL L.H. Jun. The Specificity of Pancreatic Lipase : Its Appearance in the Blood after Pancreatic Injury
Am. J. Physiol. Vol. 100, N°2, pp.266-273, avril 1932
- 12.- COMFORT, M.W. et OSTERBERG A.E. Serum Amylase and Serum Lipase in Diagnosis of Disease of Pancreas
Med. Clin. N.Amer. Vol.24, pp.1137-1149, Juillet 1940
- 13.- COMFORT, M.W., BUTT, H.R., BAGGENSTOSS, A.H., OSTERBERG A.E. et PRIESTLY, J.T. Acinar Cell Carcinoma of the Pancreas : Report of Case in which Function of Carcinomatous Cells was Suspected
Ann. Int. Med. Vol.19, N°5, pp.808-816, Novembre 1943
- 14.- DETMER Experimenteller Beitrag zur Lehre von den bei Pancreatitis haemorrhagica beobachteten Fettgewebsnekrosen und Blutungen
Dissertation inaugurele, GOTTINGEN, 1895
- 15.- DREILING, D.A., BLUM, L. et SANDERS M. Thrombophlebitis, Blood Coagulation and Pancreatic Disease
Arch. Int. Med. Vol.96, N°4, pp.490-495, Oct. 1955
- 16.- EAGLE H. et HARRIS T.N. Studies on Blood Coagulation : V. The Coagulation of Blood by Proteolytic Enzymes (Trypsin, Papain).
J. Gen. Physiol. Vol.20, n°4, pp.543-560, März 1937



- 17.- FITZ R.H. Acute Pancreatitis. A Consideration of Pancreatic Hemorrhage, Hemorrhagic, Suppurative, and Gangrenous Pancreatitis, and of Disseminated Fat-Necrosis
Medical Record, Vol.35, N°8, pp.197-204, Fév.1889
- 18.- FLEXNER S. On the Occurrence of Fat Splitting Ferments in Peritoneal Fat Necrosis and the Histology of These Lesions
J. Exper. Med. Vol.2, N°4, pp.413-425, Juillet 1897
- 19.- HEGLER C. et WOHLWILL F. : cité par BELSKY & CORNELL
- 20.- INNERFIELD I., ANGRIST A. et BENJAMIN J.W. Plasma Antithrombin Patterns in Disturbances of the Pancreas
Gastroenterology, Vol.19, N°4, pp.843-854, Dec.1951
- 21.- JACKSON S.H., SAVIDGE R.S., STEIN L. et VARLEY H.
Carcinoma of the Pancreas Associated with Fat Necrosis
Lancet Vol.263, pp.962-967, 15 Nov.1952
- 22.- JUNIPER K. Chronic Relapsing Pancreatitis with Associated Marked Eosinophilia and Pleural Effusion
Am.J. of Med.Vol.19, N°4, pp.648-651, Oct.1955
- 23.- KONETMATSU S., PACK G., et STEWART F.W.
A Study of Enzyme Content of a Parenchymatous Adenocarcinoma of Pancreas and a Comparison with Normal Human Pancreas
Am. J. Cancer Vol.26, N°2, pp.351-357, Février 1936
- 24.- LANGERHANS R. Ueber multiple Fettgewebsnekrose
Virchows Arch.f. path. Anat.Vol.122, n°2, pp.252-270
Nov.1893
- 25.- LASHER E.P. et MOORE CABE M.M.
Changes in Coagulation Time Associated with Experimental Acute Pancreatitis in Dogs
Arch. Surg. Vol. 60, N°1, pp.164-169, Jan.1950

- 26.- LECENE P. et MOULONGUET P. La cytotéstonécrose ou saponification intracellulaire du tissu cellulo-adipeux sous-enténé
Ann. d'Anat. Path. Vol.2, N°3, pp.193-214,
Mai 1925.
- 27.- MARCUS M. Akute Pankreaserkrankungen und Gestationsvorgänge .
Beitr. z. klin. Chir. Vol.149, N°1, pp.129-141
Mars 1930
- 28.- MILISCH O. Experimenteller Beitrag zur Lehre von dem Zusammenhang entzündlicher Pankreaserkrankungen mit Nekrosen des Fettgewebes, BERLIN, E. EBERING, 1897
- 29.- NEAL M.P. et ELLIS E.M. Etiological Factor of Fat Necrosis .
South Med. Journ. Vol.23, N°4, pp.313-320,
Avril 1930
- 30.- OPIE E.I. Experimental Disseminated Fat Necrosis.
John Hopkins Hosp. Rep. Vol.9 pp.859-876, 1900
- 31.- OPIE E.I. A Case of Hemorrhagic Pancreatitis : The Occurrence of a Fat - splitting Ferment in the Urine
Bull. John Hopkins Hosp. Vol.13, n°134, pp.117 - 118, Mai 1902
- 32.- OPIE E.I. Diseases of the Pancreas
Ed.2, PHILADELPHIA, J.B.LIPPINCOTT, 1910, pp.190
- 33.- OSBORNE R.R. Functioning Acinous Cell Carcinoma of the Pan -
creas Accompanied with Widespread Focal Fat Necrosis
Arch. Int. Med. Vol.85, N°6, pp.933-943, Juin 1950



- 34.- PERRY T.T. Role of Lymphatic Vessels in the Transmission of
Lipase in Disseminated Pancreatic Fat Necrosis
Arch. Path. Vol.43 N°5, pp.456-465, Mai 1947
- 35.- POPPER H.L. et NECHELES H. : Pathways of Enzymes into the Blood
in Acute Damage of the Pancreas
Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. Vol.43, N°1
pp.220-222, Janv. 1940
- 36.- RICH A.R. et DUFF G.L. Experimental and Pathological Studies
on the Pathogenesis of Acute Hemorrhagic Pancrea-
titis
John Hopkins Hosp. Bull. Vol.58, pp.212-254, 1936
- 37.- SCARSELLI E. Pancrétite acute hemorrhagica con lesioni necro-
tiche ed emorragiche delle cute e del sottocutaneo
Giorn. di clin. med. Vol.35, N°10, pp.1232-1261
Octobre 1954
- 38.- SCHMITZ A. Ubers den Trypsin - Inhibitor des Blutes
Z. f. Physiol. Ch. Vol.255, pp.234-240 1938
- 39.- SPROUL E.E. Carcinome and Venous Thrombosis : The Frequency
of Association of Carcinome in the Body or Tail of
the Pancreas with Multiple Venous Thrombosis
Am. J. Cancer Vol.34, N°4, pp.566-585, Déc.1938
- 40.- STROMBECK J.P. Des Vitamin K in der Chirurgie
Zentralbl. f. chir. Vol.68, N°39, pp.1834-1842,
Septembre 1941
- 41.- TITONE M. Cité par BELSKY et CORNELL
- 42.- TROUSSEAU A. Clinique Médicale de l'Hôtel - Dieu de PARIS
Ed.3, PARIS, Barrière, 1877, pp.80 et 739
- 43.- WELLS H.G. Experimental Fat Necrosis
J.M. Research Vol.9, N°1, pp.70-116, Fév.1903

